ΟΣΤΟΥΝ

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 22
Τεύχος 2
Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2011

Κωδικός 4099

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ ΚΕΜΠ ΚΡΥΟΝΕΡΙΟΥ Αριθμός Αδείας 341

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 341/90
Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι

ISSN 1106-109X

PROTELOS®

ΝΕΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Αντικαταγματική αποτελεσματικότητα που διατηρείται για 10 χρόνια[1]

Ανώτερη αποτελεσματικότητα στο οστό[2]

Αποδεδειγμένη ανοχή και ασφάλεια[1]

11PRO 2J (2)

1. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, et al. *Osteoporosis Int.* 2010. Abstract
2. Rizzoli R, Felsenberg D, Laroche M, et al. *Osteoporos Int.* 2010;21(Suppl 1):S28-S29 (Abstract P107)

SERVIER

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Εθνικής Αντιστάσεως 72 & Αγαμέμνονος
152 31 Χαλάνδρι, Τηλ.: 210 9391000

Για τη συνταγογράφηση του προϊόντος παρακαλούμε να συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που επισυνάπτεται στο παρόν τεύχος.

Η Ενεργή Βιταμίνη D

One-Alpha®

alfacalcidol

Η νέα πρακτική μορφή του One-Alpha® έχει ως σκοπό να διευκολύνει τη μακροχρόνια αγωγή της Οστεοπόρωσης

Κυκλοφορεί και στις μορφές:

- 0.25 μg
- 1 μg
- Drops

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες μπορείτε να επικοινωνήσετε στην τηλεφωνική γραμμή 210 68 34 322

© LEO copyright One-Alpha® AND LEO® ARE REGISTERED TRADEMARKS OWNED BY LEO GROUP

L E O

LEO Pharmaceutical Products Hellas Ltd.
Μενεξέδων 10, 145 64 Κηφισιά , Τηλ. 210 6834322, fax. 210 6834342
Γραφείο Βορείου Ελλάδος: Υμηττού 5, 544 53 - Θεσσαλονίκη, Τηλ. 2310 989221, Fax. 2310 989236, http://www.leo.gr

LEO®

ΟΣΤΟΥΝ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Γεώργιος Λυρίτης

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ
Παναγιώτης Παπαγγελόπουλος

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
Ανδρέας Μαυρογένης

ΜΕΛΗ ΕΚΔΟΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Βοσκάκη Ειρήνη	Πασπάτη Ιωάννα
Γιαννίκου Παναγιώτα	Ράπτου Παναγιώτα
Ιωακειμίδης Δημήτριος	Σάπκας Γεώργιος
Καπετάνος Γεώργιος	Τζάνος Γεώργιος
Καραχάλιος Θεόφιλος	Τροβάς Γεώργιος
Μπάκας Ελευθέριος	Χάλντη Λούμπνα
Παπαϊωάννου Νικόλαος	Χατζηδάκης Δημήτριος

ISSN 1106 109X

QUARTERLY PUBLICATION OF THE HELLENIC SOCIETY FOR THE STUDY OF BONE METABOLISM

EDITOR IN CHIEF
George Lyritis

ASSOCIATE EDITOR
P. Papagelopoulos

ASSISTANT EDITOR
A. Mavrogenis

EDITORIAL BOARD

I. Voskaki	I. Paspati
P. Giannikou	P. Raptou
D. Ioakimidis	G. Sapkas
G. Kapetanos	G. Tzanos
Th. Karahalios	G. Trovas
E. Bakas	L. Khaldi
N. Papaioannou	D. Hadjidakis

Συνδρομές/Διαφημίσεις: κα Φωτεινή Παχούλα, Τηλ. 210 6128606

DTP: Υλονομη, Τηλ. 210 2846530, Παραγωγη: Press Line, Τηλ. 210 5225479

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΕΜΜΟ 2011–2012

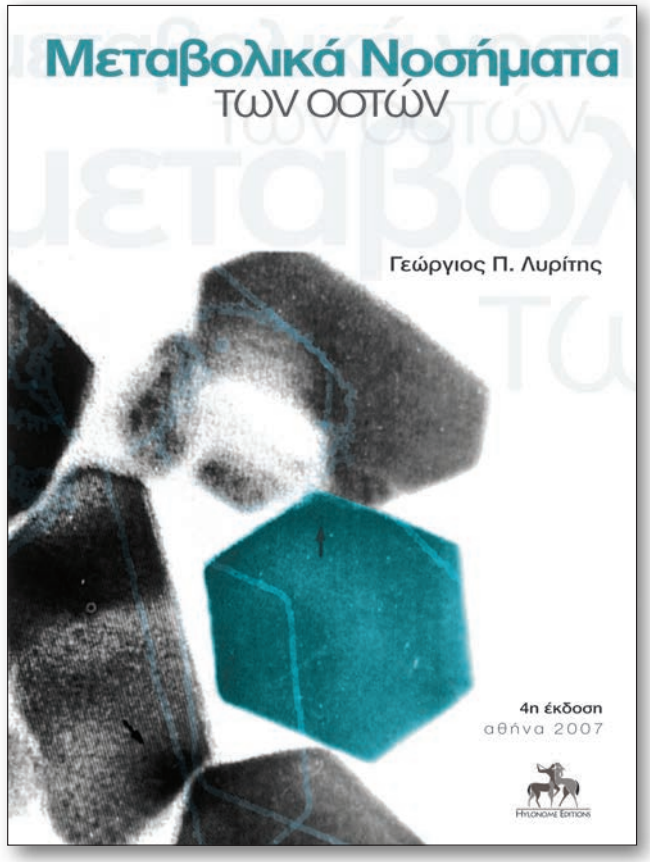
Προεδρος
Ευαγγελία Καταξάκη

Αντιπροεδρος
Φωτεινή Παπαδοπούλου

Γενικος Γραμματεας
Χρήστος Κοσμίδης

Ταμιας
Αικατερίνη Σφυρόερα

Μελη
Γεώργιος Αντύπας
Σπύρος Ασλανίδης
Πολυζώης Μάκρας



Η δύναμη της έρευνας και της επιστήμης σε έναν μοναδικό συνδυασμό

www.noynoycalciplus.gr

Η καθημερινότητα μιας γυναίκας είναι γεμάτη από μικρές και μεγάλες κινήσεις.

Κάποιες από αυτές είναι απλές και άλλες πιο έντονες.

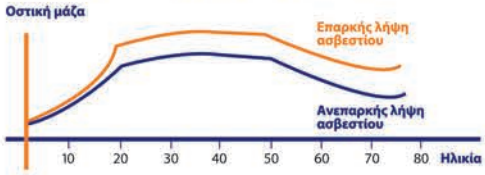
Όλες βασίζονται σε ένα γερό σκελετό, σε ένα γερό σώμα.

Γι' αυτό είναι σημαντικό όλοι μας να θωρακίζουμε τα οστά μας και να διατηρούμε ένα γερό σκελετό και κυρίως οι γυναίκες, οι οποίες έχουν αυξημένες διατροφικές ανάγκες σε ασβέστιο, μαγνήσιο και βιταμίνη D3. Το ασβέστιο και το μαγνήσιο είναι τα πιο βασικά δομικά συστατικά των οστών και η βιταμίνη D3 συμβάλλει στην αύξηση της απορρόφησής τους στο έντερο και στη συγκράτησή τους στα οστά.

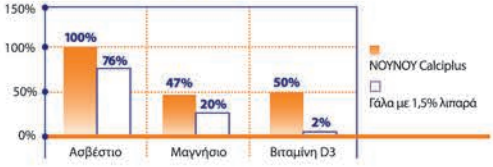
Γι' αυτό το ΝΟΥΝΟΥ Calciplus έχει δημιουργήσει μια σειρά προϊόντων (γάλα και γιαούρτι), που περιέχει τον πολύτιμο συνδυασμό Ασβεστίου, Μαγνησίου και Βιταμίνης D3, εξασφαλίζοντας μεγαλύτερη απορρόφηση και συγκράτηση του ασβεστίου από τα οστά.

Σύμφωνα με μελέτες*, ο συνδυασμός αυτός του ΝΟΥΝΟΥ Calciplus αυξάνει την οστική μάζα με μετρήσιμα αποτελέσματα, + 8% στην περιοχή της σπονδυλικής στήλης και +4% στην περιοχή της λεκάνης.

Εξέλιξη της οστικής μάζας στις γυναίκες



Κάλυψη της Συνιστώμενης Ημερήσιας Πρόσληψης με 2 ποτήρια γάλα (500 ml)



NOYNOY®
Calci plus
Γερή, ώς το κόκκαλο.

Επίσημος χορηγός των:

ΕΛΙΟΣ Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης

Ελληνική Διαβητική Ομοσπονδία

* Κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τις επιστημονικές ομάδες του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου και της Ιατρικής Σχολής Αθηνών σε δείγμα 101 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών ηλικίας 55-65 ετών.

ADEL SAATCHI & SAATCHI

Η υγεία των οστών μας δεν είναι παιχνίδι...

GREY

Για υγιή οστά... ασβέστιο.

Η εμμηνόπαυση, η εγκυμοσύνη, η γαλουχία αυξάνουν τις ανάγκες του οργανισμού σε ασβέστιο. Η έλλειψη άσκησης, η υπερκατανάλωση καφέ και αλκοόλ, το κάπνισμα αυξάνουν τον κίνδυνο για οστεοπόρωση σε άνδρες και γυναίκες.

Το Caltrate συμπληρώνει καθημερινά τη διατροφή σε ασβέστιο και βιταμίνη D.

- Περιέχει 600mg στοιχειακού ασβεστίου καθώς και βιταμίνη D για κλινικά αποδεδειγμένη απορρόφηση του ασβεστίου.
- Σε μορφή **δισκίου** για εύκολη λήψη.

ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΙΑ

Αρ. Γνωστοποίησης ΕΟΦ: 10173/11.02.2010

Pfizer Hellas A.E.,
Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό.
Για πληροφορίες: 210-99.49.500

No 1 στον κόσμο

Συμπλήρωμα ασβεστίου με Βιταμίνη D

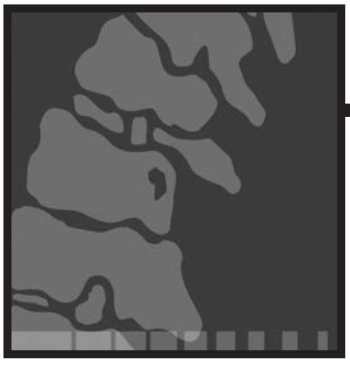
Caltrate®

Σωστή φροντίδα για γερά οστά!

CAL.10.JUL.005

Pfizer

Τα συμπληρώματα διατροφής δεν υποκαθιστούν την ενδεδειγμένη και ισορροπημένη διατροφή, αλλά την συμπληρώνουν



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 22, Τεύχος 2, Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2011

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και Οστεοπόρωση
Ν.Γ. Γαλανόπουλος, Ε.Ι. Καταξάκη 68

Η σημασία της βιταμίνης D στην πώρωση των καταγμάτων
Π.Γ. Τσαϊλάς και συν 78

Επανεγχείρηση για την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (αναφορές στη σύγχρονη βιβλιογραφία)
Α. Συκιώτης και συν 84

Εκφύλιση του μεσοσπονδύλιου δίσκου και κίνδυνος σπονδυλικού κατάγματος
θ. Θεολογής και συν 89

Διαταραχές της καρδιοπνευμονικής λειτουργίας σε ασθενείς με Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα
Ν. Μαρκέτος και συν 93

Δράση αντισυλληπτικών στην κορυφαία οστική πυκνότητα
Μ. Καραφλού και συν 99

Ψωριασική Αρθρίτιδα και Οστεοκλαστογένεση
Μ. Δρογκάρης και συν 103

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 108

Systemic Lupus Erythematosus and Osteoporosis
N.G. Galanopoulos, E.I. Kataxaki 68

The effect of vitamin D on fracture healing
P.G. Tsailas et al 78

Reoperation for primary hyperparathyroidism
A. Sykiotis et al 84

Degeneration of the intervertebral disc and vertebral fracture risk
T. Theologis et al 89

Cardio-pulmonary disorders in patients with Ankylosing Spondylitis
N. Marketos et al 93

The effect of contraceptives in peak bone mass
M. Karaflou 99

Psoriatic Arthritis and Osteoclastogenesis
M. Drogaris et al 103

Instructions to authors 108

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και Οστεοπόρωση

Ν.Γ. ΓΑΛΑΝΟΠΟΥΛΟΣ[1], Ε.Ι. ΚΑΤΑΞΑΚΗ[2]
[1] Ρευματολογικό Εξωτερικό Ιατρείο Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης
[2] Ρευματολογικό Εξωτερικό Ιατρείο Π.Γ.Ν. Ελευσίνας Θριάσιο

Περίληψη

Ο Συστηματικός Ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή και βλάβη σε διάφορα όργανα και συστήματα λόγω διαταραχής της κυτταρικής ανοσίας και παραγωγής αυτοαντισωμάτων.Η οστεοπόρωση αποτελεί κοινό πρόβλημα των φλεγμονωδών νοσημάτων. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει αυξημένη επίπτωση χαμηλής οστικής μάζας και καταγμάτων σε ασθενείς με ΣΕΛ σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό για πολλούς λόγους. Κατ' αρχάς τα κορτικοστεροειδή τα οποία συχνά χορηγούνται για την θεραπεία του ΣΕΛ προκαλούν σημαντική οστική απώλεια. Δεύτερον η χρόνια φλεγμονή προκαλεί αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης και τρίτον,ο πόνος και η κόπωση που προκαλούνται απο την νόσο οδηγούν σε ακινητοποίηση με περαιτέρω αύξηση του κινδύνου για οστεοπόρωση. Για την πρόληψη οστικής απώλειας στους ασθενείς με ΣΕΛ συνιστάται χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D, και φαρμακευτική αγωγή οπου αυτή κρίνεται απαραίτητη.

Λέξεις κλειδιά: Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, Κορτικοστεροειδή, Οστική πυκνότητα, Οστεοπόρωση, Κατάγματα

Systemic Lupus Erythematosus and Osteoporosis

N.G. GALANOPOULOS[1], E.I. KATAXAKI[2]
[1] Outpatients Department for Rheumatology University General Hospital of Alexandroupolis
[2] Outpatients Department for Rheumatology General Hospital, Thriassio, Elefsina

Summary

Systemic Lupus Erythematosus is characterized by chronic inflammation and damage to varius organs and systems due to the production of autoreactive cells and antibodies. Osteoporosis is a common clinical proplem in infiammatory disease. Epidemiological studies demostrate an increased prevalence of low bone mineral density (BMD) and fragility fracture among Systemic Lupus Erythematosus patients in comparison to the general population for many reasons. First, the corticosteroid medicadion often prescribed to treat SLE can trigger significant bone loss. Second, osteoporosis can be secondary to chronic inflammation. Third, pain and fatigue caused by the disease can result in inactivity,further increasing osteoporosis risk. Current data suggest the use of prophylaxis with Ca, Vitamine D and treatment for osteoporosis in subjects at high fracture risk.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, Corticosteroid, Osteoporosis, Bone mineral density, Bone fractures

Εισαγωγή

Στην ανασκόπηση αυτή θα προσπαθήσουμε, στηριζόμενοι στην πληροφορία της πρόσφατης βιβλιογραφίας, να απαντήσουμε στα παρακάτω ερωτήματα που συναντά ο κλινικός γιατρός που αντιμετωπίζει ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ):

I. Οι ασθενείς με ΣΕΛ έχουν αυξημένο κίνδυνο απώλειας οστικής μάζας (ΟΜ) και εμφάνισης οστεοπόρωσης με κίνδυνο να υποστούν οστεοπορωτικά κατάγματα;
II. Αν διατρέχουν τέτοιο κίνδυνο ποιοί είναι οι παράγοντες κινδύνου;
III. Πως μπορούμε να εκτιμήσουμε τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης στους ασθενείς με ΣΕΛ;
IV. Τρόποι πρόληψης και αντιμετώπισης της οστικής απώλειας σε αυτούς τους ασθενείς.

I. Οι ασθενείς με ΣΕΛ έχουν αυξημένο κίνδυνο οστικής απώλειας και εμφάνισης οστεοπόρωσης με κίνδυνο να υποστούν οστεοπορωτικά κατάγματα

Σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ΣΕΛ στους οποίους μετρήθηκε η οστική πυκνότητα (BMD: Bone Mineral Density) στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) και το ισχίο (αυχένα του μηριαίου οστού) με τη μέθοδο της διπλής δέσμης απορροφησιομετρίας με ακτίνες-Χ (DXA: Dual Photon X-Ray Absorptiometry) διαπιστώθηκε χαμηλή οστική πυκνότητα με t-score μεταξύ -1 και -2,5 SD ή οστεοπόρωσης με t-score χαμηλότερο των 2,5 SD.

Θα αναφερθούμε επιγραμματικά στα αποτελέσματα σχετικά πρόσφατων μελετών.

Οι Kipen και συν. [2] αναφέρουν μείωση της BMD στο 44,3% (στο 13,4% οστεοπόρωση). Οι Sinigaglia και συν. [3] συγκρίνοντας 84 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 30,5±7,5 ετών με ΣΕΛ που ελάμβαναν ΚΣ με ομάδα γυναικών παρόμοιας ηλικίας διαπίστωσαν χαμηλές τιμές BMD στην ΟΜΣΣ και τον αυχένα του μηριαίου, ενώ. οστεοπόρωση διαπιστώθηκε μόνο στο 22,6% των ασθενών.Οι Bhattoa και συν. [11] σε 23 άνδρες (μέσης ηλικίας 45,6 ετών) με ΣΕΛ (μέση διάρκεια νόσου 11,9 έτη) και 40 άνδρες ιδιας ηλικίας δε διαπίστωσαν διαφορά στις τιμές της BMD στην ΟΜΣΣ ή τον αυχένα του μηριαίου. Σε ποσοστό μόνο 17,4% των ασθενών με ΣΕΛ οι τιμές στον αυχένα του μηριαίου αντιστοιχούσαν σε οστεοπόρωση. Οι Lakshminarayanan και συν. [10] σε 92 ασθενείς με ΣΕΛ μετρώντας την BMD σε ΟΜΣΣ και τον αυχένα του μηριαίου αναφέρουν χαμηλά επίπεδα της BMD σε επίπεδα οστεοπόρωσης στο 15% των ασθενών. Οι Bhattoa και συν. [13] σε 49 γυναίκες ηλικίας 22-73 ετών μετρώντας την BMD διαπίστωσαν χαμηλή οστική πυκνότητα (οστεοπενίας) σε ποσοστό 61,9% στην ΟΜΣΣ και 48,3% στον αυχένα του μηριαίου και οστεοπόρωση στο 23,7% και 5,4%, αντίστοιχα. Οι Rhew και συν. [27] σε 100 γυναίκες με ΣΕΛ διαπίστωσαν σημαντικά χαμηλότερη BMD (με Z-scores) στην ΟΜΣΣ και χαμηλότερη αλλά όχι σημαντικά στο ισχίο και το περιφερικό τμήμα του αντιβραχίου συγκριτικά με 100 παρόμοιας ηλικίας μάρτυρες. Οι Mendoza-Pinto και συν. [32] σε cross-sectional μελέτη 100 προεμμηνοπαυσιακών γυναικών (ηλικίας 32.8±8.7 ετών, με μέση διάρκεια νόσου 73.2±65 μήνες) μετρώντας την BMD στην ΣΣ και το ισχίο διαπίστωσαν οστεοπενίας σε ποσοστό 40% και οστεοπόρωσης στο 5%.

II. Παράγοντες κυνδύνου οστικής απώλειας και ανάπτυξης οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΣΕΛ

Η οστική απώλεια και η εμφάνιση οστεοπόρωσης στους ασθενείς με ΣΕΛ είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μια σειρά παραγόντων όπως:

1. Διαταραχές ορμονών και άλλων παραγόντων που σχετίζονται με τον οστικό μεταβολισμό.
2. Παράγοντες που έχουν ή δεν έχουν να κάνουν με το αυτοάνοσο νόσημα (χρόνια φλεγμονή,πόνο,ακινητοποίηση).
3. Τη χορήγηση φαρμάκων για την αντιμετώπιση του ΣΕΛ (κορτικοστεροειδή,ανοσοτροποποιητικά).

1. Ο ρόλος των ορμονών και άλλων παραγόντων που σχετίζονται με τον οστικό μεταβολισμό

Σχετικά με το ρόλο των ορμονών του φύλου στην μείωση οστικής μάζας στούς ασθενείς με ΣΕΛ τα αποτελέσματα μεταξύ των ερευνητών είναι αμφιλεγόμενα. Παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων της 16-α-υδροξυλιωμένης οιστραδιόλης, της τεστοστερόνης καθώς και των χαμηλών τιμών της δεΰδροεπαανδροστερόνης με τις χαμηλές τιμές της BMD. Χαμηλά επίπεδα θυλακιοτρόπου ορμόνης διαπιστώθηκαν σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΕΛ και οστεοπενία ή οστεοπόρωση [30].Η εμμηνόπαυση συσχετίστηκε επίσης με την απώλεια οστικής μάζας στις γυναίκες με ΣΕΛ [9-17]. Οι Mok και συν. σε 34 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΕΛ διαπίστωσαν οστεοπενία σε ποσοστό 33% και οστεοπόρωση στο 42% στην ΟΜΣΣ και 74% και 3% στο ισχίο, αντίστοιχα [17]. Οι Formiga και συν. [1] μελετώντας 20 άνδρες με ΣΕΛ δε διαπιστώσαν συσχέτιση μεταξύ της μείωσης της BMD και των επιπέδων προλακτίνης ή ανδρογόνων ενώ οι Bhattoa και συν. [11] συγκρίνοντας 23 άνδρες με ΣΕΛ με 40 μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας διαπίστωσαν μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης στο 62,5% και της δεΰδροεπιανδροστερόνης ορού στο 100% των ασθενών.

Στην απώλεια ΟΜ στούς ασθενείς με ΣΕΛ σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχουν τα υψηλά επίπεδα μιας σειράς προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως της IL-1, της IL-6 και τουTNFα που προάγουν την οστεοκλαστογένεση δηλαδή την παραγωγή, ωρίμανση και λειτουργία των οστεοκλαστών με αποτέλεσμα αυξημένη απορρόφηση [35].

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και η διαπίστωση ότι οι ασθενείς με ΣΕΛ εμφανίζουν σε αυξημένα ποσοστά χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D τα οποία σχετίζον-

ται με μείωση της BMD [6,11,12,18,23,31,36,37]. Οι Bhattoa και συν. [11] διαπίστωσαν υποβιταμίνωση D στο 65.2% των ασθενών με ΣΕΛ που μελέτησαν. Οι Damanhouri και συν. [31] συνκρίνοντας 165 ασθενείς με ΣΕΛ με 214 μάρτυρες διαπίστωσαν υψηλότερο ποσοστό ανεπάρκειας 25(OH) βιταμίνης D (<50 nmol/L ή <20 ng/ml) (p<0.0001) στους ασθενείς με ΣΕΛ. Μάλιστα μόνο δύο (1,2%) από τους ασθενείς είχαν επαρκή επίπεδα βιταμίνης D συγκριτικά με το 45% των μαρτύρων (p<0.0001). Οι Toloza και συν. [36] σε 124 γυναίκες με ΣΕΛ διαπίστωσαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στο 66,7% και ανεπάρκεια (25(OH) βιταμίνης D<40 nmol/L) στο 17,9%. Τα χαμηλά αυτά επίπεδα όπως φάνηκε στην πολυπαραγοντική ανάλυση σχετίζονταν με την αθροιστική δόση των ΚΣ και τις χαμηλότερες τιμές της κρεατινίνης ορού.

Επίσης σε χαμηλό ποσοστό ασθενών με ΣΕΛ ανιχνεύτηκαν αντισώματα κατά της βιταμίνης D. Οι Carvalho και συν. [23] σε ομάδα 171 ασθενών με ΣΕΛ βρήκαν σε ποσοστό 4% την παρουσία αντισωμάτων κατά της βιταμίνης D. Το ποσοστό αυτό σχετίζονταν ισχυρά και με την παρουσία anti-dsDNA αντισωμάτων. Οι Bogaczewicz και συν. [37] συγκρίνοντας 45 ασθενείς με ΣΕΛ με 49 μάρτυρες αναφέρουν ότι οι ασθενείς εμφάνιζαν 3,28 φορές υψηλότερο ποσοστό ανεπάρκειας 25(OH)βιταμίνης D (10-20 ng/ml), ενώ σε ποσοστό 8,8% των ασθενών βρήκαν επίσης την παρουσία αντισωμάτων κατά της 1,25$(OH)_2$ βιταμίνης D. Το ποσοστό αυτό δε σχετίζονταν με την ανεπάρκεια της 25(OH)βιταμίνης D ή της 1,25$(OH)_2D_3$ ούτε με παραμέτρους κλινικές ή εργαστηριακές του ΣΕΛ.

2. Παράγοντες που έχουν ή δεν έχουν να κάνουν με τον ίδιο το ΣΕΛ

Από τα ευρήματα κλινικών μελετών φάνηκε ότι η μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου, η ενεργότητα καθώς και η προσβολή των οργάνων και των συστημάτων από το ΣΕΛ σχετίζονται με την απώλεια ΟΜ. Οι Sinigaglia και συν. [3] συγκρίνοντας 84 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 30,5±7,5 ετών με ΣΕΛ που ελάμβαναν ΚΣ με γυναίκες υγιείς ίδιας ηλικίας βρήκαν χαμηλές τιμές BMD στην ΟΜΣΣ και τον αυχένα του μηριαίου.Δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των τιμών της BMD και των κλινικών εκδηλώσεων του ΣΕΛ.Διαπιστώθηκε όμως συσχέτιση των χαμηλών τιμών της BMD της ΟΜΣΣ και του ισχίου με το δείκτη προσβολής των οργάνων και συστημάτων από το ΣΕΛ (p=0.008 και p=0.05, αντίστοιχα). Οι γυναίκες με οστεοπόρωση είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νόσου (p<0.0001) καθώς και υψηλότερους δείκτες ενεργότητας και προσβολής των οργάνων και των συστημάτων από το ΣΕΛ (με SLICC/ACR score, p<0.01). Με Stepwise logistic regression ανάλυση φάνηκε ότι η διάρκεια της νόσου αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης οστεοπόρωσης (αύξηση του OR κατά 1,2 για κάθε χρόνο). Οι Becker και συν. [8] σε 64 ασθενείς με ΣΕΛ (μέση διάρκεια νόσου 7.7±5.7 χρόνια) με πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξαν ότι η διάρκεια της νόσου και η προσβολή οργάνων/συστημάτων από το ΣΕΛ σχετίζονται με τη μείωση της BMD στην ΟΜΣΣ (r=0.68, P<0.0001) και στον αυχένα του μηριαίου (r=0.76, P<0.0001).

Οι Lakshminarayanan και συν. [10] σε 92 ασθενείς με ΣΕΛ (51% μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) από τις οποίες το 98% έπαιρνε ΚΣ και το 68% υδροξυχλωροκίνη μετρώντας την BMD σε ΟΜΣΣ και αυχένα του μηριαίου, αναφέρουν χαμηλά επίπεδα BMD σε επίπεδα οστεοπόρωσης στο 15% των ασθενών που σχετίζονταν με τη μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου και τον υψηλότερο δείκτη προσβολή των οργάνων και των συστημάτων από το ΣΕΛ (με SLE Damage Index).

Οι Bhattoa και συν. [13] σε 49 γυναίκες ηλικίας 22-73 ετών μετρώντας την BMD διαπίστωσαν την παρουσία οστεοπενίας σε ποσοστό 61,9% στην ΟΜΣΣ και 48,3% στον αυχένα του μηριαίου και οστεοπόρωσης στο 23,7% και 5,4%, αντίστοιχα. Οι χαμηλές τιμές της BMD στον αυχένα του μηριαίου και την ΟΜΣΣ σχετίζονταν με τη μείωσης της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών (κατηγορία κατά Steinbrocker I III, P=0.016 και 0.005, αντίστοιχα).

Οι Pineau και συν. [14] διαπίστωσαν θετική συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών τιμών της BMD και της προσβολής οργάνων και συστημάτων από το ΣΕΛ (με SLICC/ACR damage index score, P=0.0019).

Οι Mendoza-Pinto και συν. [32] σε cross-sectional μελέτη 100 προεμμηνοπαυσιακών γυναικών (ηλικίας 32.8±8.7, μέση διάρκεια νόσου 73.2±65 μήνες και μέση αθροιστική δόση χορήγησης πρεδνιζολόνης 20.0±21.3 g) μετρώντας την BMD στην ΟΜΣΣ και το ισχίο διαπίστωσαν την παρουσία χαμηλής οστικής μάζας (οστεοπενίας) σε ποσοστό 40% και οστεοπόρωσης στο 5%. Με multiple regression ανάλυση οι χαμηλές τιμές της BMD στην ΟΜΣΣ σχετίζονταν με την προσβολή οργάνων και συστημάτων από το ΣΕΛ.

Δε διαπιστώθηκε όμως συσχέτιση μεταξύ BMD, ενεργότητας νόσου (με SLE Disease Activity Index:

SLEDAI) ή προσβολής των οργάνων και των συστημάτων (SLE Collaboration Clinics/American College of Rheumatology: SLICC/ARC) σε μελέτη των Bhattoa και συν. [11] σε 23 άνδρες με ΣΕΛ.

Πρέπει να έχουμε όμως υπ΄όψιν μας ότι η απώλεια ΟΜ πιθανόν να σχετίζεται και με άλλους παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση, ανεξάρτητους από το ΣΕΛ ή τα φάρμακα που χορηγούνται για την αντιμετώπισή του, όπως με την εμμηνόπαυση, το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος, την κατανάλωση αλκοόλ ή καπνού, κ.ά. Οι Furukawa και συν. [33] σε 58 ασθενείς με ΣΕΛ μετρώντας την BMD στην ΟΜΣΣ και το ισχίο αναφέρουν οστεοπενίας στο 50% και οστεοπόρωσης στο 13,8% αντίστοιχα. Οι Mendoza-Pinto και συν. [32] σε cross-sectional μελέτη 100 προεμμηνοπαυσιακών γυναικών (ηλικίας 32.8±8.7, μέση διάρκεια νόσου 73.2±65 μήνες και μέση αθροιστική δόση χορήγησης πρεδνιζολόνης 20.0±21.3 g) μετρώντας την BMD στην ΟΜΣΣ και το ισχίο διαπίστωσαν οστεοπενία σε ποσοστό 40% ενώ οστεοπόρωση στο 5%. Με multiple regression ανάλυση παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ χαμηλής BMD στην ΟΜΣΣ και το ισχίο και του χαμηλού δείκτη μάζας σώματος. Οι Lakshminarayanan και συν. 2001 (01-3) μελέτησαν 92 ασθενείς με ΣΕΛ (51% μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) με πολυπαραγοντική ανάλυση διαπίστωσαν ότι τα χαμηλά επίπεδα της BMD σχετίζονταν με τον υψηλότερο αριθμός κυήσεων και την μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών τιμών της BMD στον αυχένα του μηριαίου με την εμμηνόπαυση (P=0.014) αναφέρθηκε επίσης σε μελέτη των Bhattoa και συν. 2002 (02-2) σε 49 γυναίκες ηλικίας 22-73 ετών. Οι Mok και συν. (08-1) συγκρίνοντας 40 άνδρες ηλικίας 42,6±12 ετών με ΣΕΛ (μέση διάρκεια νόσου 84,7±79 μηνών) που σε ποσοστό 85% ελάμβαναν μακροχρόνια ΚΣ με 40 υγιείς άνδρες ανάλογης ηλικίας διαπίστωσαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές BMD στην ΟΜΣΣ (p=0.02) και το ισχίο (p=0.04). Με Multiple regression στατιστική ανάλυση διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων της BMD στην ΟΜΣΣ και της μεγαλύτερης ηλικίας, της κατανάλωσης αλκοόλ και του χαμηλότερου δείκτη μάζας.

3. Παράγοντες κινδύνου και οστεοπορωτικά κατάγματα σε ασθενείς με ΣΕΛ

Η επίπτωση των οστεοπορωτικών καταγμάτων στους ασθενείς με ΣΕΛ ποικίλλει μεταξύ των ερευνητών ανάλογα με τον τρόπο που αυτά αναζητήθηκαν (με ερωτηματολόγια ή με ακτινογραφικό έλεγχο) [5,20,24,26,34]. Συσχετίστηκαν με τη διάρκεια της νόσου, τη χορήγηση ΚΣ, την ηλικία, το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος και την πρόσληψη αλκοόλ [5,20,24,26,27,34]. Θα αναφερθούμε επιγραμματικά στα αποτελέσματα μιας σειράς μελετών.

Οι Ramsey-Goldman και συν. [5] σε 703 γυναίκες με ΣΕΛ διαπίστωσαν την εμφάνιση οστεοπορωτικών καταγμάτων μετά τη διάγνωση της νόσου σε ποσοστό 12,3% (συνηθέστερα στην σπονδυλική στήλη, το ισχίο, το βραχιόνιο οστούν καθώς και στα οστά της κνήμης και του άκρου ποδιού) που σχετίζονταν με τη μεγαλύτερη ηλικία και τη μακροχρόνια χορήγηση ΚΣ.

Οι Yee και συν. [20] σε 242 ασθενείς ηλικίας 18-80 ετών με ΣΕΛ (μέσης διάρκειας νόσου 7 έτη) διαπίστωσαν χαμηλές τιμές BMD σε ποσοστό 50,8% και οστεοπόρωσης στο 10,3% αντίστοιχα. Σε 22 ασθενείς (9,1%) διαπιστώθηκε η παρουσία οστεοπορωτικών καταγμάτων. Στους 2 από αυτούς η BMD ήταν φυσιολογική, στους 20 χαμηλή και μόνον σε 7 (31,8%) σε επίπεδα οστεοπόρωσης. Η χορήγηση >10 mg πρεδνιζολόνης σχετίζονταν με τις χαμηλές τιμές της BMD ενώ με τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων η μεγαλύτερη ηλικία των ασθενών και η χαμηλή BMD.

Οι Bultink και συν. [21] εκτιμώντας ακτινογραφικά (με τη μέθοδο Genant) την παρουσία σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων σε 107 ασθενείς με ΣΕΛ αναφέρουν την παρουσία τους στο 20% των ασθενών. Η παρουσία των καταγμάτων αυτών σχετίζονταν με το άρρεν φύλο και τη χορήγηση ΕΦ μεθυλπρεδνιζολόνης.

Οι Lee και συν. [24] σε μία cross-sectional μελέτη (διάρκεια από το 1996 ως το 2002) όπου συμμετείχαν 304 γυναίκες με ΣΕΛ διαπίστωσαν σε ποσοστό 12,5% οστεοπορωτικά κατάγματα. Με multiple logistic regression ανάλυση βρέθηκε θετική συσχέτιση με τη μεγαλύτερη διάρκεια νόσου,ενώ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε η διαπίστωση ότι το 50% των ασθενών με κατάγματα είχαν φυσιολογικά BMD στην ΟΜΣΣ και το ισχίο.

Οι Mok και συν. [26] συγκρίνοντας 40 άνδρες ηλικίας 42,6±12 ετών με ΣΕΛ (μέσης διάρκειας 84,7±79 μηνών) που σε ποσοστό 85% ελάμβαναν μακροχρόνια ΚΣ με 40 παρόμοιας ηλικίας μάρτυρες διαπίστωσαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές BMD στην ΟΜΣΣ (p=0.02) και το ισχίο (p=0.04). Οστεοπορωτικά κατάγματα παρατηρήθηκαν σε 2 ασθενείς (5%) στην σπονδυλική στήλη και σε κανέναν στο ισχίο. Με Multiple

regression στατιστική ανάλυση διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων της BMD στην ΟΜΣΣ και της μεγαλύτερης ηλικίας, της κατανάλωσης αλκοόλ, του χαμηλότερου δείκτη μάζας σώματος και της χορήγησης υψηλής δοσολογίας ΚΣ.

Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα των Rhew και συν. [27] όταν συγκρίνοντας 100 γυναίκες με ΣΕΛ με 100 ιδιας ηλικίας μάρτυρες διαπίστωσαν σημαντικά χαμηλότερη BMD (με Z-scores) στην ΟΜΣΣ και χαμηλότερη αλλά όχι σημαντικά στο ισχίο και το περιφερικό τμήμα του αντιβραχίου. Κατάγματα κατά τη διάρκεια των δύο ετών της μελέτης παρατηρήθηκαν σε 13 γυναίκες με ΣΕΛ και 4 γυναίκες μάρτυρες (p=0.035).

Οι Li και συν. [34] σε cross-sectional μελέτη 152 ασθενών με ΣΕΛ διαπίστωσαν την παρουσία ασυμπτωματικών σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων (με μορφομετρική μέθοδο Genant μετά ακτινογραφικό έλεγχο) στο 20,4% των ασθενών. Με πολυπαραγοντική ανάλυση φάνηκε συσχέτιση μεταξύ των καταγμάτων αυτών με τη μεγαλύτερη ηλικία (p=0.017), τον υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος (p<0.036) και τις χαμηλότερες τιμές της BMD (OR 1.068, 1.166, 0.005 και p=0.018, p=0.025, p=0.003 για τα κατάγματα της θωρακικής, της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ή αμφοτέρων, αντίστοιχα). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι το 30% των ασθενών με τα κατάγματα είχαν φυσιολογική BMD στην ΟΜΣΣ.

4. Επίδραση φαρμακευτικής αντιμετώπιση ΣΕΛ στην οστική απώλεια

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η θετική συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης κορτικοστεροειδών (ΚΣ) και την εμφάνιση χαμηλής οστικής μάζας (οστεπενίας) ή οστεοπόρωσης στους ασθενείς με ΣΕΛ. Θα αναφερθούμε επιγραμματικά στα συμπεράσματα αριθμού μελετών που συσχέτισαν ή όχι την χορήγηση αυτή με την απώλεια ΟΜ.

Οι Kipen και συν. [2] και οι Zonana-Nacach και συν. [7] διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών τιμών της BMD και της αθροιστικής δόσης των ΚΣ. Ενώ οι Formiga και συν. [1] μελετώντας 20 άνδρες με ΣΕΛ δε διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ της BMD και της αθροιστικής δόσης των ΚΣ. Οι Kipen και συν. [2] σε 32 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 35,2±1,5 ετών με ΣΕΛ από τις οποίες οι 21 κατά τη διάρκεια της μελέτης ελάμβαναν ΚΣ (σε μέση ημερήσια δοσολογία 11,1 mg πρεδνιζολόνης), δεν διαπιστώθηκε μετά 3 χρόνια παρακολούθησης μεταβολή των τιμών της οστικής μάζας στην ΟΜΣΣ (p=0.39) και τον αυχένα του μηριαίου (p=0.47). Οι γυναίκες όμως που ελάμβαναν δοσολογία ≥7.5 mg/ημέρα πρεδνιζολόνης συγκριτικά με αυτές με χαμηλότερη δοσολογία εμφάνισαν απώλεια στην ΟΜΣΣ (p=0.01). Οι Becker και συν. [8] σε 64 ασθενείς με ΣΕΛ (μέση διάρκεια νόσου 7.7±5.7 χρόνια) αναφέρουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της BMD και της αθροιστικής δόσης ΚΣ. Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα των Lakshminarayanan και συν. [10] σε 92 ασθενείς με ΣΕΛ (51% μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες) από τις οποίες το 98% ελάμβανε ΚΣ. Μετρώντας την BMD στην ΟΜΣΣ και τον αυχένα του μηριαίου διαπίστωσαν οστεοπόρωση στο 15% των ασθενών. Οι ερευνητές με πολυπαραγοντική ανάλυση διαπίστωσαν ότι η αθροιστική δόση των ΚΣ σχετίζονταν με τις χαμηλές τιμές της BMD σε ΟΜΣΣ και τον αυχένα του μηριαίου.Οι Bhattoa και συν. [13] σε 49 γυναίκες ηλικίας 22-73 ετών διαπίστωσαν χαμηλή οστική μάζα (οστεοπενίας) σε ποσοστό 61,9% στην ΟΜΣΣ και 48,3% στον αυχένα του μηριαίου και οστεοπόρωσης στο 23,7% και 5,4%, αντίστοιχα. Οι τιμές της BMD στον αυχένα του μηριαίου συσχετίστηκε με την ημερήσια και αθροιστική δόση των ΚΣ (P=0.016 και 0.031, αντίστοιχα) καθώς, χαμηλότερες τιμές της BMD στον αυχένα του μηριαίου διαπιστώθηκε στους ασθενείς που ελάμβαναν >7,5 mg/ημέρα πρεδνιζολόνης συγκριτικά με τους ασθενείς που έπαιρναν <7,5 mg/ημέρα πρεδνιζολόνης(P=0.008) ή καθόλου (P=0.022). Οι Mok και συν. [26] συγκρίνοντας 40 άνδρες ηλικίας 42,6±12 ετών με ΣΕΛ (μέσης διάρκειας 84,7±79 μηνών) που σε ποσοστό 85% ελάμβαναν μακροχρόνια ΚΣ με 40 μάρτυρες ίδιας ηλικίας διαπίστωσαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές BMD στην ΟΜΣΣ (p=0.02) και το ισχίο (p=0.04). Οστεοπορωτικά κατάγματα παρατηρήθηκαν σε 2 ασθενείς (5%) στην σπονδυλική στήλη και σε κανέναν στο ισχίο. Με Multiple regression στατιστική ανάλυση διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων της BMD στην ΟΜΣΣ και χορήγησης υψηλής δοσολογίας ΚΣ. Οι Mendoza-Pinto και συν. [32] σε cross-sectional μελέτη 100 προεμμηνοπαυσιακών γυναικών (ηλικίας 32.8±8.7, μέσης διάρκειας νόσο 73.2±65 μήνες και μέση αθροιστική δόση χορήγησης πρεδνιζολόνης 20±21.3 g) μετρώντας την BMD στην ΟΜΣΣ και το ισχίο διαπίστωσαν οστεοπενίας σε ποσοστό 40% ενώ οστεοπόρωση στο 5%. Με multiple regression ανάλυση παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της χαμηλής BMD στο ισχίο με την αθροιστική δόση της πρεδνιζολόνης. Οι Furukawa και συν.

2009 (09-4) σε 58 ασθενείς με ΣΕΛ μετρώντας την BMD στην ΟΜΣΣ και το ισχίο αναφέρουν οστεοπενία στο 50% και οστεοπόρωση στο 13,8%. Μετά τη συνεκτίμηση της επίδρασης της ηλικίας και της διάρκειας του ΣΕΛ διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της χαμηλής BMD στην ΟΜΣΣ και το ισχίο και του αριθμού των κυήσεων (OR=5.58, P=0.02) καθώς και της BMD στην ΟΜΣΣ και της υψηλής δοσολογίας των ΚΣ (>50 mg/ημέρα πρεδνιζολόνης, OR=0.25, P=0.035).Ενώ δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης πρεδνιζολόνης και των τιμών της BMD από τους Uaratanawong και συν. [15] που παρακολούθησαν για 4 χρόνια 106 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΕΛ (ηλικίας 31,7±7,5 ετών, διάρκειας νόσου 2,5±2,6 έτη και χορήγηση πρεδνιζολόνης από 16.3±19.9 έτη).

Η εμφάνιση **οστεοπορωτικών καταγμάτων** συσχετίσθηκε με την μακροχρόνια χορήγηση ΚΣ όπως προκύπτει από κλινικές μελέτες [5,20,26].

Οι Ramsey-Goldman και συν. [5] διαπίστωσαν σε ποσοστό 12,3% οστεοπορωτικά κατάγματα σε 703 γυναικές με ΣΕΛ που ελάμβαναν μακροχρόνια ΚΣ. Ανάλογα ήταν τα ευρήματα και των Yee και συν. [20] σε 242 ασθενείς ηλικίας 18-80 ετών με ΣΕΛ (μέσης διάρκειας 7 έτη) καθώς σε 22 ασθενείς (9,1%) διαπιστώθηκαν οστεοπορωτικά κατάγματα,ενώ η χορήγηση >10 mg πρεδνιζολόνης σχετίστηκαν με τις χαμηλές τιμές της BMD.

Στην κλινική μελέτη των Mok και συν. [26] όπου συμμετείχαν 40 άνδρες ηλικίας 42,6±12 ετών με ΣΕΛ (μέσης διάρκειας 84,7±79 μηνών) και σε ποσοστό 85% ελάμβαναν μακροχρόνια ΚΣ διαπιστώθηκε η παρουσία οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων μόνο σε 2 ασθενείς (5%). Με Multiple regression στατιστική ανάλυση διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων της BMD στην ΟΜΣΣ και της χορήγησης υψηλής δοσολογίας ΚΣ.

Η χορήγηση **υδροξυχλωροκίνης** όπως προκύπτει από κλινικές μελέτες φαίνεται να έχει προστατευτική δράση στην οστική μάζα [10,17] .Οι Mok και συν. [17] αναφέρουν ότι η χορήγηση υδροξυχλωροκίνης κατά την διάρκεια της μελέτης σχετίστηκε με την υψηλότερη μέση τιμή της BMD στην ΟΜΣΣ. Αλλα φάρμακα που χορηγούνται για την θεραπεία του ΣΕΛ και φαίνεται να ευθύνονται για οστική απώλεια είναι η κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνης, ηπαρίνη και άλλα αντικηκτικά.

Σε μελέτη των Compeyrot-Lacassagne και συν. [25] σε 64 ασθενείς με νεανικό ΣΕΛ φάνηκε ότι η ότι χορήγηση αζαθειοπρίνης, mycophenolate mofetil και κυκλοφωσφαμίδης σχετίζεται με την μείωση της BMD (Z score) στην ΟΜΣΣ (αλλά όχι στο ισχίο). Οι Frei και συν. [22] επίσης μελετώντας 88 ασθενείς με φλεγμονώδεις ενετροπάθειες διαπίστωσαν ότι η χορήγηση αζαθειοπρίνης σχετίζονταν με τη μείωση της BMD (Z score) στην ΟΜΣΣ.

III. Εκτιμήση αυξημένου κίνδυνου οστεοπόρωσης στους ασθενείς με ΣΕΛ

Ο προσδιορισμός των βιοχημικών οστικών δεικτών (ΒΟΔ) επιτρέπει την εκτίμηση της οστικής εναλλαγής (bone turnover) και του ισοζυγίου μεταξύ οστικού σχηματισμού και οστικής αποδόμησης. Οι βιοχημικοί οστικοί δείκτες διακρίνονται σε αυτούς που εκτιμούν την απορρόφηση οστού και αυτούς που εκτιμούν την οστική παραγωγή. Συνήθως ως δείκτες οστικής απορρόφησης μετρώνται τα επίπεδα του καρβοξυτελικού και αμινοτελικού τελοπεπτιδίου του κολλαγόνου τύπου I (CTX-NTX) και σπανίως της ανθεκτικής στο άλας του τρυγικού οξέος όξινης φωσφατάσης (TRAP 5b) ενώ ως δείκτες οστικής παραγωγής τα επίπεδα του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης (όπου αυτό δεν είναι δυνατόν του ολικού μορίου της αλκαλικής φωσφατάσης), της οστεοκαλσίνης και τα αμινοτελικά και καρβοξυτελικά προπεπτίδια του προκολλαγόνου τύπου I (PINP, PICP). Η χρησιμότητα των βιοχημικών οστικών δεικτών αφορά τόσο την ανίχνευση ατόμων υψηλού κινδύνου για ταχεία οστική απώλεια, οσο και την παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή. Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες που αφορούν την συσχέτιση των ΒΟΔ με τη BMD και τα οστεοπορωτικά κατάγματα σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι αμφιλεγόμενα.

Οι Redlich και συν. [6] σε ασθενείς με ΣΕΛ αναφέρουν μείωση των επιπέδων της οστεοκαλσίνης, του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης και του καρβοξυτελικού προκολλαγόνου τύπου I ορού,ενώ οι Becker και συν. [8] δε διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ της μείωσης της BMD του ισχίου και των ΒΟΔ οστικής παραγωγής. Οι Bhattoa και συν. [11] συγκρίνοντας 23 άνδρες με ΣΕΛ με 40 υγιείς άνδρες ίδιας ηλικίας δε διαπίστωσαν διαταραχή των επιπέδων των ΒΟΔ. Όπως προκύπτει επομένως από την υπάρχουσα βιβλιογραφία φαίνεται ότι ο προσδιορισμός των ΒΟΔ δεν προσφέρει περισσότερες πληροφορίες στην εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος στους ασθενείς με ΣΕΛ.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας η μέτρηση της οστικής πυκνότητας (BMD) συνιστάται για την διερεύνηση ατόμων ανεξαρτήτου ηλικίας που χαρακτηρίζονται ως άτομα «υψηλού κινδύνου», λόγω της παρουσίας παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης οστεοπόρωσης. Οι ασθενείς με ΣΕΛ αποτελούν άτομα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη οστεοπόρωσης και οστεοπορωτικών καταγμάτων καθότι, όπως αναφέρθηκε, τόσο η νόσος όσο και η χορήγηση τροποποιητικών για την νόσο φαρμάκων, ιδιαίτερα των ΚΣ σχετίζονται με απώλεια οστικής μάζας.

Πρέπει όμως να αναφέρουμε ότι ενώ, η χαμηλή BMD σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων στους ασθενείς με ΣΕΛ, τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών είναι αμφιλεγόμενα, καθώς ασθενείς με ΣΕΛ παρουσίασαν οστεοπορωτικά κατάγματα με φυσιολογική BMD.

Οι Yee και συν. [20] σε 242 ασθενείς ηλικίας 18-80 ετών με ΣΕΛ (μέση διάρκεια νόσου 7 έτη) διαπίστωσαν χαμηλές τιμές BMD σε ποσοστό 50,8 % και οστεοπόρωσης στο 10,3%. Σε 22 ασθενείς (9,1%) διαπιστώθηκε η παρουσία οστεοπορωτικών καταγμάτων, από τους οποίους 2 είχαν BMD φυσιολογική, 20 χαμηλή και μόνον 7 (31,8%) οστεοπόρωση. Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα των Lee και συν. [24] σε μία 6ετή cross-sectional κλινική μελέτη όπου συμμετείχαν 304 γυναίκες με ΣΕΛ και παρατηρήθηκαν οστεοπορωτικά κατάγματα σε ποσοστό 12,5%. Το 50% αυτών των ασθενών είχαν φυσιολογικά BMD στην ΟΜΣΣ και το ισχίο. Σε άλλη κλινική μελέτη Li και συν. [34] σε 152 ασθενείς με ΣΕΛ διαπίστωσαν την παρουσία ασυμπτωματικών σπονδυλικών οστεοπορωτικών καταγμάτων (με την μορφομετρική μέθοδο Genant μετά από ακτινογραφικό έλεγχο) στο 20,4% των ασθενών. Το 30% αυτών των ασθενών είχαν φυσιολογική BMD στην ΟΜΣΣ.

IV. Τρόποι πρόληψης και αντιμετώπισης της οστικής απώλειας σε ασθένεις με ΣΕΛ

Για την πρόληψη της οστικής απώλειας των ασθενών με ΣΕΛ και τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων συνιστάται:

1. Για την θεραπευτική αγωγή του ΣΕΛ, χορήγηση όπου αυτό απαιτείται χαμηλότερης δοσολογίας ΚΣ και για το βραχύτερο δυνατόν χρονικό διάστημα.
2. Δίαιτα πλούσια σε γαλακτοκομικά προϊόντα και λεύκωμα σε συνδυασμό με άσκηση.
3. Λόγω του κινδύνου έξαρσης της νόσου μετά από την έκθεση στο ηλιακό φως κρίνεται αναγκαία η χορήγηση συμπληρώματος βιταμίνης D και ασβεστίου.
4. Σε ασθενείς που πρόκειται να χορηγηθούν ΚΣ για μακρύ χρονικό διάστημα (>3 μηνών) πρέπει να εκτιμηθεί το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας για την πρόληψη της οστεοπόρωσης σύμφωνα με τις συστάσεις του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ρευματολογίας. Ο αριθμός των μελετών που χορηγήθηκε τέτοια θεραπεία σε ασθενείς με ΣΕΛ είναι περιορισμένος.

Οι Wang και συν. [28] σε κλινική μελέτη όπου συμμετείχαν 140 ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα μεταξύ των οποίων, ασθενείς με ΣΕΛ χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα (74 ασθενείς) χορήγησαν 10 mg αλενδρονάτη καθημερινά σε συνδυασμό με βιταμίνης D στη δεύτερη ομάδα η οποία χρησιμοποιήθηκε ως placebo (66 ασθενείς) χορηγήθηκε μόνο συμπλήρωμα βιταμίνης D. Μετά από 24 εβδομάδες διαπίστωσαν αύξηση της BMD στην ΟΜΣΣ και τον αυχένα του μηριαίου ($P<0.05$) στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν αλενδρονάτη με βιταμίνης D και μείωση στην ομάδα placebo ($P<0.01$, $P<0.05$) αντίστοιχα. Διαπιστώθηκε επίσης μείωση των επιπέδων του NTX (cross linked N-telopeptides of type I collagen: NTX, βιοχημικού δείκτη οστικής απορρόφησης) ($P<0.05$),) των ούρων και αύξηση (μη στατιστικά όμως σημαντική) της οστεοκαλσίνης ορού (βιοχημικού δείκτη οστικής παραγωγής $P>0.05$). Επίσης οι Yeap και συν. [29] σε 98 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΕΛ οι οποίες χωρίστηκαν σε 3 ομάδες, χορήγησαν στην πρώτη ομάδα (33 ασθενείς) μόνον συμπλήρωμα ασβεστίου, στη δεύτερη ομάδα (33 ασθενείς) καλσιτριόλη μαζί συμπλήρωμα ασβεστίου και στην τρίτη ομάδα (32 ασθενείς) αλενδρονάτη και συμπλήρωμα ασβεστίου και εκτίμησαν την BMD στην ΟΜΣΣ και το ισχίο κατά την έναρξη της μελέτης,τον πρώτο χρόνο και δύο χρόνια αργότερα. Διαπιστώθηκε μείωση της BMD στο ισχίο στις δύο πρώτες ομάδες ($p<0.001$) και σημαντική αύξησή της στην ΟΜΣΣ και το ισχίο στην τρίτη ομάδα ($p<0.001$).Οι Li και συν. [38] σε πρόσφατη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη όπου συμμετείχαν 40 γυναίκες με ΣΕΛ και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, χορηγήθηκε στην μία 150 mg ιμπανδρονάτης μηνιαίως μαζί με συμπλήρωμα ασβεστίου και βιταμίνης D και στην άλλη placebo μαζί με συμπλήρωμα ασβεστίου και βιταμίνης D. Εκτίμηθηκαν η μικροαρχιτεκτονική του οστού με HR-pQCT και η BMD της ΟΜΣΣ και του ισχίου με dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) κατά την έναρξη της μελέτης

και 12 μήνες αργότερα. Στην ομάδα της ιμπανδρονάτης παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της πυκνότητας του φλοιώδους οστού (P=0.023) καθώς και της BMD στην ΟΜΣΣ (P<0.0001) και το ισχίο (P<0.005) ενώ στην ομάδα placebo σημαντική βελτίωση μόνον της BMD στην ΟΜΣΣ (P=0.049) αλλά και σημαντική μείωση της συνεκτικότητα των οστεοδοκίδων του σπογγώδους οστού. Οι Souza και συν. [16] σε ασθενή με ΣΕΛ που ελάμβανε μακροχρόνια ΚΣ και είχε πολλαπλά συμπιεστικά σπονδυλικά κατάγματα, χορήγησαν ενδοφλεβίως ζολενδρικό οξύ με αποτέλεσμα σημαντική υποχώρηση της ραχιαλγίας και αύξηση της BMD. Επίσης οι Mok και συν. [22] συγκρίνοντας ομάδα 16 γυναικών ηλικίας (53,8±5,3 ετών) με ΣΕΛ (αγωγή για την νόσο με μικρές δόσεις κορτικοστεροειδών) και χαμηλή οστική μάζα (οστεοπενία) που έλαβε 60 mg/ημέρα ραλοξιφένη σε συνδυασμό με συμπλήρωμα ασβεστίου με παρόμοιας ηλικίας ομάδα γυναικών που έλαβε μόνον συμπλήρωμα ασβεστίου, διαπίστωσαν μετά από 12 μήνες σημαντική μείωση της BMD στον αυχένα του μηριαίου (P=0.02) και την ΟΜΣΣ (P=0.001) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου αλλά όχι στην ομάδα που ελάμβανε ραλοξιφένη. Μόνο μια ασθενής από την ομάδα της ραλοξιφένης αποχώρισε από τη μελέτη λόγω μη ανοχής στα επεισόδια εξάψεων (hot flushes) που εμφάνισε. Δεν υπάρχουν όμως επαρκή δεδομένα που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της στην πρόληψη και θεραπεία.

Συμπέρασμα

Οι ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ) εμφανίζουν σε υψηλό ποσοστό απώλεια οστικής μάζας (ΟΜ) που οδηγεί στην ανάπτυξη οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Η απώλεια αυτή σχετίζεται με παράγοντες που έχουν να κάνουν με την ίδια τη νόσο (διάρκεια, ενεργότητα, προσβολή των οργάνων και των συστημάτων από το ΣΕΛ), με τη χορήγηση φαρμάκων για την αντιμετώπισή της, (κορτικοστεροειδών) καθώς και σε άλλους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη οστεοπόρωσης όπως το χαμηλό δείκτη μάζας σώματος, τη μεγαλύτερη ηλικία, την εμμηνόπαυση, την κατανάλωση αλκοόλ, κ.ά. Στους ασθενείς με ΣΕΛ πρέπει να ελέγχετε η ενεργότητας της νόσου με τη χορήγηση, όταν απαιτείται, της χαμηλότερης δοσολογία ΚΣ και για το βραχύτερο δυνατό χρονικό διάστημα. Πρέπει να συνιστάται επίσης δίαιτα πλούσια σε ασβέστιο, σωματική δραστηριότητα, αλλά και χορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου και βιταμίνης D, ενώ οταν κρίνεται απαραίτητο πρέπει να χορηγήτε θεραπεία για την οστεοπόρωση.

Correspondence
Evagelia Kataxaki,
19 Alopis str.,
PC 118 53, Athens
E-mail: Kataxaki@otenet.gr

Αλληλογραφία
Ευαγγελία Ι. Καταξάκη,
Αλόπης 19,
ΤΚ 118 53, Αθήνα
E-mail: Kataxaki@otenet.gr

Βιβλιογραφία

1. Formiga F, Moga I, Nolla JM, Navarro, et al (1997). The association of dehydroepiandrosterone sulphate levels with bone mineral density in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 15: 387-92.
2. Kipen Y, Buchbinder R, Forbes A, Strauss et al (1997). Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of steroids. J Rheumatol 24:1922-9.
3. Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, et al (1999). Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal women. J Rheumatol 26(6):1280-4.
4. Kipen Y, Briganti E, Strauss B, et al (1999). Three year followup of bone mineral density change in premenopausal women with SLE. J Rheumatol 26(2):310-7.
5. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Huang CHF, et al (1999). Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus. Comparison with United States population Data. Arthritis Rheum 42(5):882-90.
6. Redlich K, Ziegler S, Kiener HP, et al (2000). Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 59:308-10.
7. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M

(2000). Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. Arthritis Rheum 43:1801-8.
8. Becker A, Fischer R, Scherbaum WA, et al (2001). Osteoporosis screening in systemic lupus erythematosus. Lupus 10:809-14.
9. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, et al (2001). Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 28:102-8.
10. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, et al (2001). Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosusJ Rheumatol 28(1):102-8.
11. Bhattoa HP, Kiss E, Bettembuk P, et al (2001). Bone mineral density, biochemical markers of bone turnover, and hormonal status in men with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int 21(3):97-102.
12. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, et al (2002). Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 21:135-41.
13. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, et al (2002). Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 21(2):135-41.
14. Pineau CA, Urowitz MB, Fortin PJ, et al (2004). Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: factors associated with referral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density. Lupus 13:436-41.
15. Uaratanawong S, Deesomchok U, Hiransuttikul N, et al (2004). Four years follow-up of bone mineral density change in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. J Med Assoc Thai 87(11):1374-9.
16. Souza SC, Borges CT, Jorgetti V, et al (2004). The effect of intravenous zoledronic acid on glucocorticoid-induced multiple vertebral fractures in juvenile systemic lupus erythematosus. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 59(5):302-5.
17. Mok CC, Mak A, Ma KM (2005). Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 14:106-12.
18. Bultink I, Lems WF, Kostense PJ, et al (2005). Prevalence of and risk factors for low bone density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 54:2044-50.
19. Bultink I, Lems WF, Kostense PJ, et al (2005). Prevalence of and risk factors for low bone density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 54:2044-50.
20. Yee CS, Crabtree N, Skan J, et al (2005). Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 64(1):111-3.
21. Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BA, Voskuyl AE (2005). Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 52(7):2044-50.
22. Frei P, Fried M, Hungerbuhler V, et al (2006). Analysis of risk factors for low bone mineral density in inflammatory bowel disease. Digestion 73(1):40-6.
23. Carvalho JF, Blank M, Kiss E, et al (2007). Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: preliminary results. Ann N Y Acad Sci 1109:550.
24. Lee C, Almagor O, Dunlop DD, et al (2007). Self-reported fractures and associated factors in women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 34(10):2018-23.
25. Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, et al (2007). Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 56(6):1966-73.
26. Mok CC, Ying SK, To CH, et al (2008). Bone mineral density and body composition in men with systemic lupus erythematosus: a case control study. Bone 43(2):327-31.
27. Rhew EY, Lee C, Eksarko P, et al (2008). Homocysteine, bone mineral density, and fracture risk over 2 years of followup in women with and without systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 35(2):230-6.
28. Wang QH, Wu HX, Huang YL, et al (2008). Alendronate prevents steroid-induced osteoporosis in patients with rheumatic diseases. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 88(27):1888-91.
29. Yeap SS, Fauzi AR, Kong NC, et al (2008). A comparison of calcium, calcitriol, and alendronate in corticosteroid-treated premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 35(12):2344-7.

30. Mendoza-Pinto C, Garcva-Carrasco M, Sandoval-Cruz H, et al (2009). Risk factors for low bone mineral density in pre-menopausal Mexican women with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 28:65-70.
31. Damanhouri LH (2009). Vitamin D deficiency in Saudi patients with systemic lupus erythematosus. Saudi Med J 30(10):1291-5.
32. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Sandoval-Cruz H, et al (2009). Risks factors for low bone mineral density in pre-menopausal Mexican women with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol 28(1):65-70.
33. Furukawa M, Kiyohara C, Tsukamoto H, et al (2009). Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in Japanese female patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int 31(3):365-76.
34. Li EK, Tam LS, Griffith JF, et al (2009). High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in Chinese women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 36(8):1646-52.
35. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Escárcega RO, Jiménez-Hernández M, Etchegaray Morales I, Munguía Realpozo P, Rebollo-Vázquez J, Soto-Vega E, Delezé M, Cervera R (2009). Osteoporosis in patients with systemic lupus erythematosus. Isr Med Assoc J 11(8):486-91.
36. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, et al (2010).Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. Lupus 19(1):13-9.
37. Bogaczewicz J, Sysa-Jedrzejowska A, Arkuszewska C, et al (2010). Prevalence of autoantibodies directed against 1,25(OH)2D3 in patients with systemic lupus erythematosus Pol Merkur Lekarski 28(164):103-7.
38. Li EK, Zhu TY, Hung VY, et al (2010). Ibandronate increases cortical bone density in patients with systemic lupus erythematosus on long-term glucocorticoid. Arthritis Res Ther 12(5):R198.

Η σημασία της βιταμίνης D στην πώρωση των καταγμάτων

Π.Γ. ΤΣΑΪΛΑΣ[1], Χ. ΣΩΤΗΡΟΠΟΥΛΟΣ[2], Α. ΠΑΡΤΣΙΝΕΒΕΛΟΣ[2]
[1] Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
[2] Ιδιώτης

Περίληψη

Η πώρωση των καταγμάτων είναι μια μοναδική διαδικασία που έχει σκοπό την αποκατάσταση της φυσιολογικής ανατομίας και λειτουργικότητας του οστού. Υπάρχουν πολλοί συστηματικοί παράγοντες και ορμόνες που επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά την διαδικασία της πώρωσης, χωρίς να είναι ούτε όλοι γνωστοί, αλλά ούτε και ο τρόπος που ασκούν την δράση τους αυτή να έχει πλήρως διαλευκανθεί. Ένας από τους παράγοντες αυτούς που προωθούν την πώρωση θεωρείται ότι είναι η βιταμίνη D, η οποία είναι γνωστή για την ευεργετική της δράση στην οστεοπόρωση ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι σε μοντέλα πειραματόζωων η βιταμίνη D και οι μεταβολίτες της βελτιώνουν τις ιδιότητες του οστικού πώρου. Επίσης, οι λίγες υπάρχουσες μελέτες σε ανθρώπους, έχουν δείξει και αυτές θετική επίδραση.

Λέξεις κλειδιά: Κάταγμα, Πώρωση, Βιταμίνη D

The effect of vitamin D on fracture healing

P.G. TSAILAS[1], CH. SOTIROPOULOS[2], A. PARTSINEVELOS[2]

[1] Larissa General Hospital
[2] Private Practice

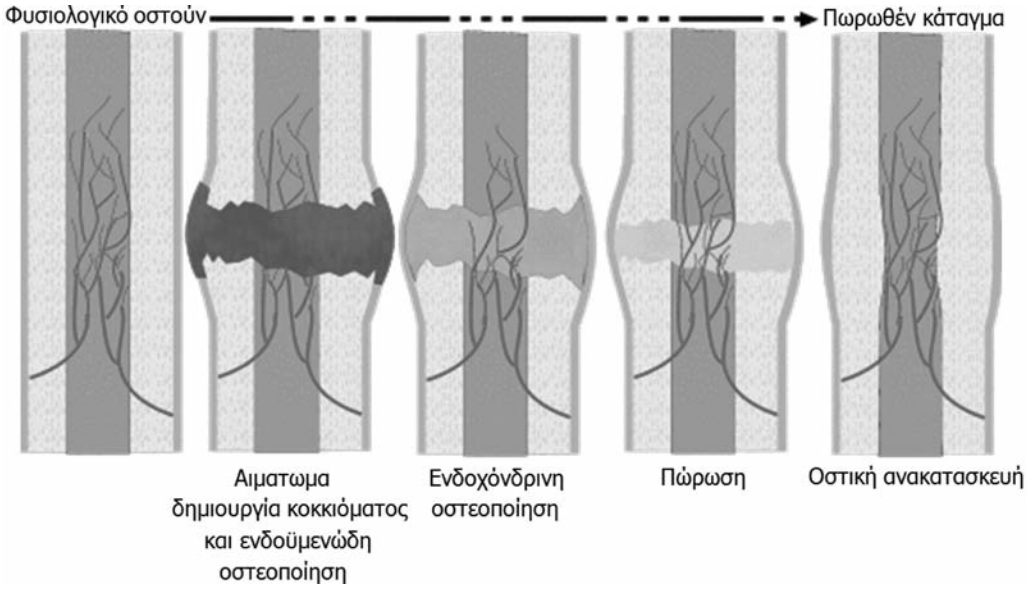
Summary

Fracture healing is a unique process that aims to restore normal bone anatomy and function. There are many systemic factors and hormones that affect the process of fracture healing, but not all of them are known, nor is their mode of action yet fully elucidated. One of the factors that promote bone healing is considered to be vitamin D, which is known for its beneficial effect on osteoporosis, as a first-line treatment. The review of the literature shows that in animal models, vitamin D and its metabolites enhance the properties of bone callus. The few existing studiesin humanshave demonstrated a positive effect, as well.

Keywords: Fracture, Healing, Vitamin D

Η πώρωση των καταγμάτων είναι μια μοναδική διαδικασία που έχει σκοπό την αποκατάσταση της φυσιολογικής ανατομίας και λειτουργικότητας του οστού. Η διαδικασία της πώρωσης ξεκινά με την δημιουργία ενός μεγάλου επανορθωτικού κοκκιώματος, τον πώρο, ο οποίος περιβάλει την καταγματική εστία. Το οστούν δημιουργείται στον πώρο με δύο διαφορετικές διαδικασίες. Κατά την ενδοϋμενώδη οστεοποίηση, πρόωρες μορφές των οστεοβλαστών από την έσω στοιβάδα του περιοστέου διαφοροποιούνται και συνθέτουν νέο οστούν. Με τη διαδικασία αυτή δεν επιτυγχάνεται αποκατάσταση της συνέχειας του οστού αλλά μια εξωτερική στήριξη για το οστούν που θα δημιουργηθεί στην συνέχεια. Η δεύτερη διαδικασία είναι η ενδοχόνδρινη οστεοποίηση όπου χόνδρινος ιστός εναποτίθεται στην περιοχή του κατάγματος, πλησίον της ενδοϋμενώδους οστεοποίησης, ο οποίος διεισδύεται από αγγεία και οστεοβλάστες, διαδικασία που θυμίζει την οστική παραγωγή στην αυξητική πλάκα. Το οστούν που παράγεται από την ενδοχόνδρινη οστεοποίηση αποκαθιστά την οστική συνέχεια, ενώ η φυσιολογική ανατομία αποκαθίσταται σταδιακά από την οστική ανακατασκευή [1] (Εικόνα 1).

Η επίδραση της οστεοπόρωσης στην διαδικασία



Εικ. 1. Διαδικασία πώρωσης των καταγμάτων.

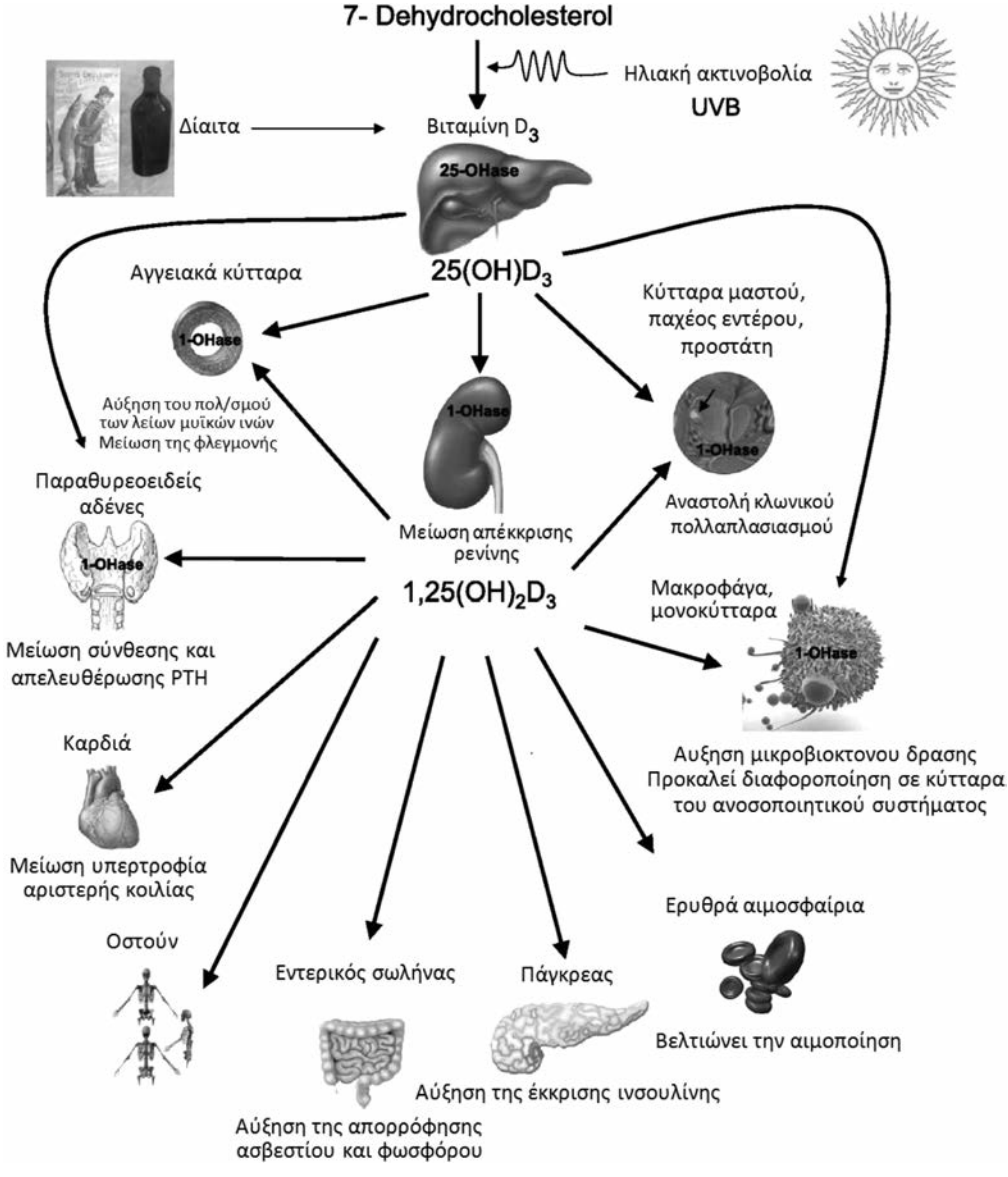
της πώρωσης των καταγμάτων δεν είναι πλήρως γνωστή, αν και υπάρχουν ενδείξεις, από πειραματικές μελέτες, μειωμένης ικανότητας πώρωσης στους ηλικιωμένους. Οστεοβλάστες που έχουν ληφθεί από άτομα νεαρής ηλικίας έδειξαν in vitro μεγαλύτερο οστεογενετικό δυναμικό σε σχέση με οστεοβλάστες που έχουν ληφθεί από ηλικιωμένους [2]. Επίσης, σημαντικά στοιχεία έχουν δώσει πειραματικές μελέτες σε ζώα και έχουν δείξει ότι η οστεοπόρωση επηρεάζει αρνητικά την φυσιολογική πώρωση των οστών. Σε επίμυες που έχουν υποστεί ωοθηκεκτομή βρέθηκε σημαντικά μειωμένος όγκος και πυκνότητα του πώρου και μειωμένη αντίσταση σε δοκιμασίες φόρτισης [3,4].

Υπάρχουν πολλοί συστηματικοί παράγοντες και ορμόνες που επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά την διαδικασία της πώρωσης, χωρίς να είναι ούτε όλοι γνωστοί, αλλά ούτε και ο τρόπος που ασκούν την δράση τους αυτή να έχει πλήρως διαλευκανθεί. Ένας από τους παράγοντες αυτούς που προωθούν την πώρωση θεωρείται ότι είναι η βιταμίνη D, η οποία είναι γνωστή για την ευεργετική της δράση στην οστεοπόρωση ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Η βιταμίνη D αποτελεί μια πολυδιάστατη ουσία με πολλαπλά όργανα στόχους και πολλαπλές επιδράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό, που ακόμα και σήμερα μας είναι εν πολύς άγνωστες. Εκτός από την δράση της στα οστά, άλλοι στόχοι της βιταμίνης D και των μεταβολητών της αποτελούν οι νεφροί, το έντερο, μερικοί ενδοκρινείς αδένες, τα αιμοποιητικά και λεμφοποιητικά κύτταρα, το κεντρικό νευρικό σύστημα, το δέρμα, οι μύες και το αναπαραγωγικό σύστημα [5] (Εικόνα 2).

Σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι να δειχθεί κατά πόσο η βιταμίνη D επηρεάζει την πώρωση των καταγμάτων.

Ο κύριος μεταβολίτης της βιταμίνης D με την σημαντικότερη βιολογική δράση στα οστά είναι η $1,25(OH)_2D_3$ (Εικόνα 2), η οποία επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και των χονδροβλαστών μέσω κυτταρικών υποδοχέων [6] (Εικόνα 3). Εκτός από τον ενεργό μεταβολίτη της, όπως θα δούμε, μπορεί να έχει κάποιο ρόλο και η $24,25(OH)_2D_3$ (Εικόνα 4) στην πώρωση των καταγμάτων.

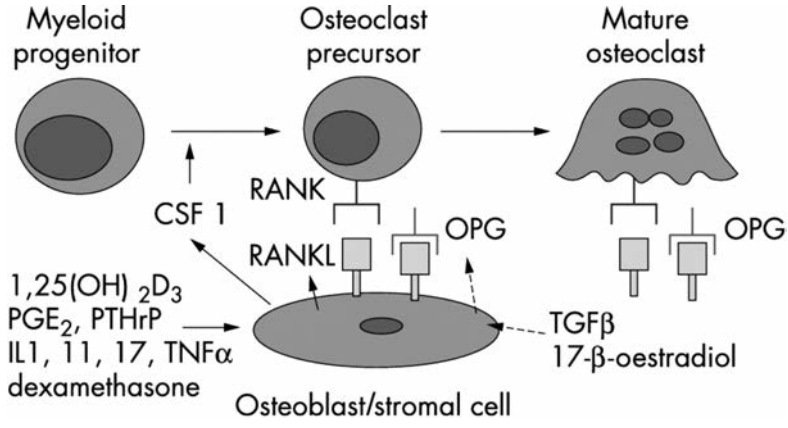
Ο Lindgren και συνεργάτες [7] αντίθετα από τους Einhorn και συν. [8] βρήκαν ισχυρότερο πώρο και ελαφρώς μικρότερη μετατραυματική οστεοπενία σε ώριμους επίμυες που έλαβαν $1,25(OH)_2D_3$, καθώς και βελτιωμένες μηχανικές ιδιότητες ως συνέπεια της ωρίμανσης του πώρου και του πάχους των δοκίδων. Ανάλογα αποτελέσματα είχαν και οι Delgado-Martinez και συν. [9] σε ηλικιωμένους επίμυες. Οι Jingushi και συν. [1] έδειξαν μια γρήγορη πτώση της συγκέντρωσης $1,25(OH)_2D_3$ στο πλάσμα επίμυων την $3^η$ μέρα μετά από ένα κάταγμα με ακόλουθη συνεχή πτώση μέχρι και 10 μέρες μετά. Η μείωση αυτή κατά την αρχική φά-



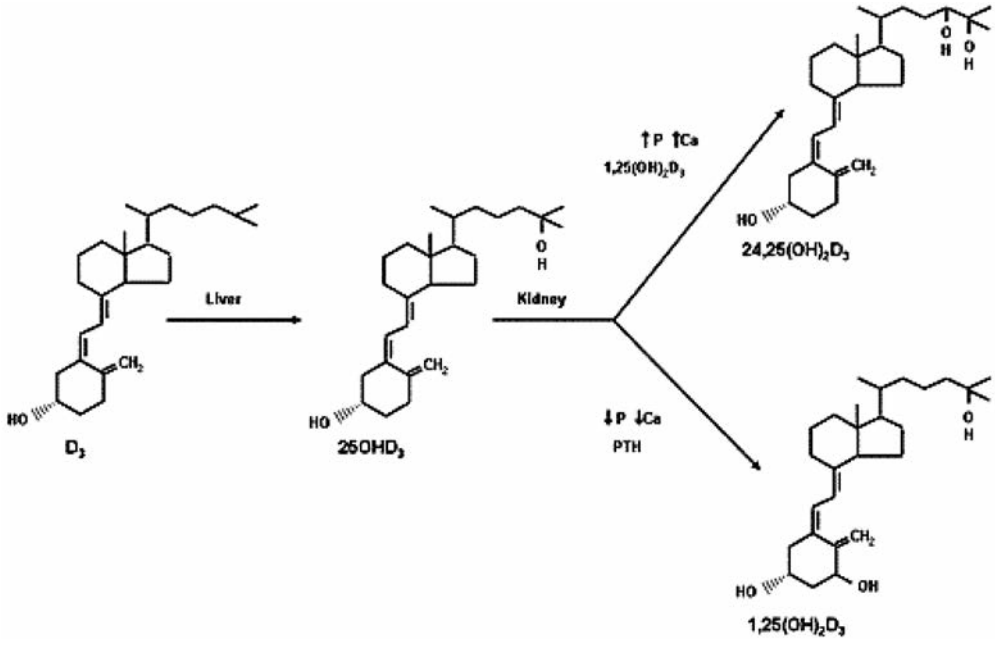
Εικ. 2. Όργανα στόχοι της Βιταμίνη D.

ση της πώρωσης δεν ήταν λόγω αυξημένης αποδόμησης ή μειωμένης σύνθεσης της $1,25(OH)_2D_3$ αλλά λόγω αυξημένης απορρόφησης από τον πώρο. Οι Fu και συν. [10] έδειξαν ότι η $1,25(OH)_2D_3$ ευοδώνει την πώρωση των καταγμάτων σε επίμυες που έχουν υποστεί ωοθηκεκτομή αυξάνοντας τις μηχανικές ιδιότητες και βελτιώνοντας την μικροαρχιτεκτονική του πώρου.

Ο Kato και συν. [11] περιέγραψαν την ύπαρξη ενός μεμβρανικού υποδοχέα της $1,25(OH)_2D_3$ στο πώρο νεοσσών καθώς και κυτταροπλασματικά τμήματα. Οι Brumbaugh και συν. [12] παρουσίασαν την θετική δράση της $1,25(OH)_2D_3$ στην πώρωση των καταγμάτων σε νεοσσούς, και ο Deker και συν. [13] έδειξαν ότι τις καλύτερες μηχανικές ιδιότητες σε νεοσσούς χωρίς αποθέματα βιταμίνης D (Vit. D depleted chicks) έδινε ο συνδυασμός $1,25(OH)_2D_3$ και $24,25(OH)_2D_3$. Οι Lidor και συν. [14] με το ίδιο μοντέλο παρουσίασαν αύξηση όλων των μεταβολιτών της βιταμίνης D στο οστικό πώρο των κατεαγόντων οστών. Επίσης τα επίπεδα της $24,25(OH)_2D_3$ του πώρου σχετίζονταν με την



Εικ. 3. Μηχανισμός δράσης στα οστά.



Εικ. 4. Μεταβολίτες της Βιταμίνης D.

δημιουργία του ενδοχόνδρινου πώρου και την επιμετάλλευση ενώ η $1,25(OH)_2D_3$ σχετίζονταν με την ανακατασκευή. Επίσης βρήκαν ότι τα επίπεδα της $24,25(OH)_2D_3$ ήταν υψηλότερα σε περιπτώσεις χωρίς οστεοσύνθεση ενώ της $1,25(OH)_2D_3$ ήταν υψηλότερα μετά από οστεοσύνθεση. Ο Meller και συν. [15,16] ανάφεραν ότι η $24,25(OH)_2D_3$ παίζει ενεργό ρόλο στην επιμετάλλωση, κατά την πώρωση, τόσο στα ζώα όσο και στον άνθρωπο. Ο Kato και συν. [17] επιβεβαίωσαν, επίσης, την ύπαρξη ενός μεμβρανικού υποδοχέα για την $24,25(OH)_2D_3$ στην περιοχή του οστικού πώρου διαφορετικό από αυτό της $1,25(OH)_2D_3$ με διαφορετικά μονοπάτια διαμεταγωγής σήματος.

Ο Omeroglu και συν. [18] έδειξαν ότι μετά από την έγχυση μιας μεγάλης δόσης βιταμίνης D σε υγιή ινδικά χοιρίδια η πώρωση των καταγμάτων επιταχύνεται μέσω τεσ-

σάρων μηχανισμών: (α) σημαντικά αυξημένη αγγείωση του πώρου, (β) επιτάχυνση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των οστεοπρογενετικών κυττάρων, (γ) αύξηση που ποσού του κολλαγόνου στο πώρο και (δ) ενεργοποίηση της οργάνωσης των ινών του, ενεργοποιώντας έτσι την διαδικασία της επιμετάλλωσης.

Ο Alkalay και συν. [19] έδειξαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις της $1,25(OH)_2D_3$ και της $24,25(OH)_2D_3$ σε δείγματα οστού ασθενών με διατροχαντήρια κατάγματα, βάζοντας μια βάση ως προς την πιθανή ανάλογη δράση της βιταμίνης D στον άνθρωπο. Ενώ οι Meller και συν. [15,16] αναφέρουν ότι διαφορές στην ποιότητα του οστού και στην διαδικασία της οστικής επιδιόρθωσης σε ηλικιωμένους ασθενείς εξαρτώνται από την κατάσταση και την ανταπόκριση των μεταβολιτών της βιταμίνης D, καθώς βρήκαν σημαντικά υψηλότερες τιμές $24,25(OH)_2D_3$ στον ορό νέων ασθενών με κάταγμα σε αντίθεση με ηλικιωμένους ασθενείς. Οι Tauber και συν. [20] έδειξαν μείωση των επιπέδων της $25(OH)D_3$ και $24,25(OH)_2D_3$ σε ασθενείς με ψευδαρθρώσεις ή πολλαπλά ή επαναλαμβανόμενα κατάγματα και την απέδωσαν στην συγκέντρωσή των μεταβολιτών αυτών στην καταγματική περιοχή και τον οστικό πώρο, θεωρώντας επίσης ότι σε περιπτώσεις καθυστερημένης πώρωσης καταναλώνονται περισσότεροι μεταβολίτες της βιταμίνης D. Ταυτόχρονα αναφέρουν ότι όλοι οι ασθενείς είχαν χαμηλό λόγο $24,25(OH)_2D_3/25(OH)D_3$. Οι Hey και συν. [21] πολύ νωρίς (1982) περιγράφουν την ευόδωση της πώρωσης σε ένα κάταγμα ΠΧΚ ενός ασθενή με ειλεο-νηστιδική παράκαμψη με μηδενικά επίπεδα $25(OH)D_3$ και ψευδάρθρωση, η οποία οδηγήθηκε σε πώρωση μετά από αποκατάσταση της παράκαμψης και ομαλοποίησης των επιπέδων της βιταμίνης D.

Παρά την πλειάδα των μελετών σε πειραματόζωα μέχρι σήμερα στην βιβλιογραφία υπάρχει μόνο μια κλινική μελέτη για την επίδραση της βιταμίνης D στην πώρωση των καταγμάτων στον άνθρωπο. Ο Doetsch και συν. [22] σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη βρήκαν θετική επίδραση της βιταμίνης D και ασβεστίου κατά τις 6 πρώτες εβδομάδες μετά από κάταγμα άνω πέρατος βραχιονίου.

Συμπερασματικά, από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι εκτός από μια περίπτωση [8] όλοι οι άλλοι ερευνητές, σε μοντέλα πειραματόζωων, έχουν βρει βελτιωμένες ιδιότητες του οστικού πώρου μετά από χρήση βιταμίνης D ή των μεταβολιτών της. Επίσης, θετική επίδραση και στον άνθρωπο έχουν δείξει οι λίγες υπάρχουσες μελέτες, συμπεριλαμβανόμενης και μιας τυχαιοποιημένης μελέτης σε κατάγματα άνω πέρατος βραχιόνιου. Συνδυάζοντας το γεγονός ότι η βιταμίνη D αποτελεί μια ουσία – ορμόνη – φάρμακο με μειωμένες έως καθόλου παρενέργειες, η οποία έστω και αν κατά ένα μικρό ποσοστό μπορεί να βοηθήσει στη πώρωση των καταγμάτων, και ειδικά σε οστεοπορωτικούς ασθενείς, φαίνεται να δικαιολογείται και επιπλέον να ενδείκνυται η χρήση της για την ευόδωση της πώρωσης των καταγμάτων.

Correspondence
P.G.Tsailas,
8 M. Aggelou str,
PC 41 221, Larissa, Greece
E-mail: tsailas@gmail.com

Αλληλογραφία
Π.Γ. Τσαϊλάς,
Μ. Αγγέλου 8,
ΤΚ 41 221 Λάρισα
E-mail: tsailas@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Jingushi S, Iwaki A, Higuchi O, Azuma Y, Ohta T, Shida JI, Izumi T, Ikenoue T, Sugioka Y, Iwamoto Y(1998). Serum 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 accumulates into the fracture callus during rat femoral fracture healing. Endocrinology 139(4):1467-73.
2. D'ippolito G, Schiller P, Ricordi C, Roos B, Howard G (1998). Age-Related Osteogenic Potential of Mesenchymal Stromal Stem Cells from Human Vertebral Bone Marrow. J Bone Miner Res 14:1115-22.
3. Yingjie H, Ge Z, Yisheng W, et al (2007). Changes of Microstructure and Mineralized tissue in the Middle and Late Phase of Osteoporotic Fracture Healing in Rats. Bone 41:631-8.
4. McCann R, Colleary G, Geddis C, et al (2008). Effect of osteoporosis on bone mineral density and fracture repair in a rat femoral fracture model. J Orthop Res 384-93.
5. Walters MR (1992). Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. Endocr Rev 13:719-764.

6. Beresford JN, Gallagher JA, Russell RGG (1986). 1,25-dihydroxyvitamin D3 and human bone-derived cells in vitro: effects on alkaline phosphatase, type I collagen and proliferation. Endocrinology 119:1776-1785.
7. Lindgren JU, Narechania RO, McBeath AA, Lange TA, DeLuca HF (1981). Effects of 1,25 dihydroxyvitamin D, and calcitonin on fracture healing in adult rats. Clin Orthop 160:304-308.
8. Einhorn TA, Bonnarens F, Burstein AH (1986). The contributions of dietary protein and mineral to the healing of experimental fracturcs: a biomechanical study. J Bone Joint Surg [Am] 68:1389-1395.
9. Delgado-Mart nez AD, Mart nez ME, Carrascal MT, Rodr guez-Avial M, Munuera L (1998). Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats. J Orthop Res 16(6):650-3.
10. Fu L, Tang T, Miao Y, Hao Y, Dai K (2009). Effect of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on fracture healing and bone remodeling in ovariectomized rat femora. Bone 44(5):893-8.
11. Kato A, Bishop JE, Norman AW (1998). Evidence for a1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 receptor/binding protein in a membrane fraction isolated from a chick tibial fracture-healing callus. Biochem Biophys Res Commun 244(3):724-7.
12. Brumbaugh PF, Speer DP, Pitt MJ (1982). lα,25-Dihydroxyvitamin D3; a metabolite of vitamin D that promotes bone repair. Am J Pathol 106:171-179.
13. Dekel S, Salama R, Edelstein S (1983). The effect of vitamin D and its metabolites on fracture healing in chicks. Clin Sci 65:429-436
14. Lidor C, Dekel S, Hallel T, Edelstein S (1987). Levels of active metabolites of vitamin D3 in the callus of fracture repair in chicks. J Bone Joint Surg [Br] 69:132-136.
15. Meller Y, Kestenbaum RS, Shany S, Zuili I, Yankowitz N, Giat J, Konforti A, Torok G (1984). Parathyroid hormone, calcitonin and vitamin D metabolites during normal fracture healing in humans; a preliminary report. Clin Orthop 183:238-245.
16. Meller Y, Kestenbaum RS, Shany S, Galinsky D, Zuili I, Yankovitch N, Giat J, Conforti A, Torok G (1985). Parathormone, calcitonin and vitamin D metabolites during normal fracture healing in geriatric patients. Clin Orthop 199:272-279.
17. Kato A, Seo EG, Einhorn TA, Bishop JE, Norman AW (1998). Studies on 24R,25-dihydroxyvitamin D3: evidence for a nonnuclear membrane receptor in the chick tibial fracture-healing callus. Bone 23(2):141-6.
18. Omeroglu S, Erdogan D, Omeroglu H (1997). Effects of single high-dose vitamin D3 on fracture healing. An ultrastructural study in healthy guinea pigs. Arch Orthop Trauma Surg 116(1-2):37-40.
19. Alkalay D, Shany S, Dekel S (1989). Serum and bone vitamin D metabolites in elective patients and patients after fracture. J Bone Joint Surg [Br] 71:85-87.
20. Tauber C, Noff D, Noff M, Malkin C (1990). Blood levels of active metabolites of vitamin D3 in fracture repair in humans. A preliminary report. Arch Orthop Trauma Surg 109(5):265-7.
21. Hey H, Lund B, S rensen OH, Lund B (1982). Delayed fracture healing following jejunoileal bypass surgery for obesity. Calcif Tissue Int 34(1):13-5.
22. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Wätjen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsoe B (2004). The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. Calcif Tissue Int 75(3):183-8.

Επανεγχείρηση για την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (αναφορές στη σύγχρονη βιβλιογραφία)

Α. ΣΥΚΙΩΤΗΣ, Χ.Π. ΖΑΦΕΙΡΗΣ, Ε. ΚΑΣΣΗ
Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών, «Μεταβολικά Νοσήματα Οστών», Ιατρική Σχολή Αθηνών

Περίληψη

Η πιο κοινή αιτία επιμένοντος ή υποτροπιάζοντος υπερπαραθυρεοειδισμού μετά από παραθυρεοειδεκτομή είναι η αστοχία του χειρουργού να εντοπίσει τον παθολογικό παραθυρεοειδή αδένα. Ο σκοπός της επανάληψης ενός χειρουργείου παραθυρεοειδεκτομής είναι να εξαιρεθεί ο παθολογικός παραθυρεοειδής με ένα όμως χειρουργικό πεδίο όσο το δυνατόν μη τραυματικό, ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι επιπλοκές της εγχείρησης, οι οποίες είναι πάντοτε συχνότερες στο επαναληπτικό χειρουργείο, και τελικά να επιτευχθεί η ίαση του ασθενούς. Για να πετύχουν τη μεγαλύτερη δυνατή πιθανότητα ίασης του ασθενούς με τους λιγότερο τραυματικούς εγχειρητικούς χειρισμούς, οι σημερινοί χειρουργοί πρέπει να έχουν στη διάθεσή τους τουλάχιστον δύο θετικές εντοπιστικές μεθόδους των παραθυρεοειδών. Επίσης πρέπει να είναι υποψιασμένοι για τις θέσεις που θα βρουν τους παθολογικούς παραθυρεοειδείς αδένες ώστε να σχεδιάσουν προσεκτικά το χειρουργείο.

Λέξεις κλειδιά: Υποτροπιάζων υπερπαραθυρεοειδισμός, Εμμένων υπερπαραθυρεοειδισμός, Πολυαδενική υπερπλασία, Διεγχειρητική μέτρηση παραθορμόνης

Reoperation for primary hyperparathyroidism

A. SYKIOTIS, C.P. ZAFEIRIS, E. KASSI
Postgraduate Course on Metabolic Bone Disease, Faculty of Medicine, University of Athens, Greece

Summary

The most common cause of persistent or recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy is a missed abnormal gland. The goal of reoperative surgery is to excise the abnormal parathyroid gland(s) and limit exploration to help minimize the potential complications. At least two positive and concordant localizing studies should be available before reoperation. Thus a thorough understanding of common locations of missed parathyroid glands can aid in the planning and success of the surgery.

Keywords: Recurrent hyperparathyroidism, Persistent hyperparathyroidism, Multiglandular parathyroid disease, intraoperative PTH measurement

Λόγοι αποτυχίας του πρώτου χειρουργείου παραθυρεοειδεκτομής

Ο εμμένων υπερπαραθυρεοειδισμός παρατηρείται πιο συχνά σε σχέση με τον υποτροπιάζοντα υπερπαραθυρεοειδισμό(80-90% έναντι 10-20%).

Στον εμμένοντα η υπερασβεστιαιμία επιμένει στους 6 μήνες που ακολουθούν την πρώτη παραθυρεοειδεκτομή, ο ασθενής δηλαδή δεν έχει θεραπευτεί. Συνήθως συμβαίνει λόγω απειρίας και αδυναμίας του χειρουργού να εντοπίσει τον παθολογικό παραθυρεοειδή, είτε εντοπίζει μόνο τους φυσιολογικούς παραθυρεοειδείς, είτε υπάρχει υπεράριθμος αδένας σε έκτοπη θέση ο οποίος δεν βρίσκεται (για παράδειγμα στο μεσοθωράκιο), είτε παραμένει ιστός από παθολογικό υπερπλαστικό αδένα ο οποίος συνεχίζει να υπερλειτουργεί, είτε πρόκειται για σποραδική ή οικογενή διάχυτη υπερπλασία όλων των αδένων τμήματα των οποίων δεν εξαιρούνται, είτε τέλος έχουμε να κάνουμε εξ αρχής με καρκίνωμα παραθυρεοειδών το οποίο διαγιγνώσκεται οριστικά μόλις δώσει την πρώτη του μετάσταση.

Ο υποτροπιάζων υπερπαραθυρεοειδισμός αποτελεί ένα πιο περίπλοκο πρόβλημα. Σε αυτόν στους 6 πρώτους μήνες μετά την παραθυρεοειδεκτομή το ασβέστιο ορού του ασθενούς είναι φυσιολογικό, πράγμα που σημαίνει ότι ο ασθενής πρόσκαιρα θεραπεύτηκε. Αμέσως μετά όμως επανέρχεται η υπερασβεστιαιμία. Συνήθως πρόκειται για ασθενείς με πολυαδενική υπερπλασία, η οποία εξελίσσεται σε δεύτερο χρόνο σε σχέση με την πρώτη επέμβαση ή εκδηλώνεται σε υπεράριθμους αδένες που δεν είχαν εντοπιστεί εξ αρχής. Υπερπλασία μπορεί να εμφανίσει ακόμη και το τεμάχιο του φαινομενικά υγιούς αδένα που αυτομεταμοσχεύθηκε κατά την πρώτη επέμβαση, ενώ μερικές φορές η εξαίρεση ενός μονήρους αδενώματος μπορεί να διασπείρει κύτταρα στους υγιείς ιστούς, τα οποία υπερπλάσσονται σε δεύτερο χρόνο (η λεγόμενη παραθυρωμάτωση μια κατάσταση εξαιρετικά σπάνια). Τέλος, υπάρχει και η περίπτωση εμφάνισης ενός καινούριου αδενώματος ειδικά σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοβολία στην περιοχή του τραχήλου, και η εμφάνιση μετάστασης ενός παραθυρεοειδικού καρκινώματος το οποίο δεν είχε διαγνωσθεί κατά την πρώτη επέμβαση.

Απεικονιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται πριν την επανεγχείρηση

Πριν να οδηγηθεί ο ασθενής ξανά στο χειρουργείο ο θεράπων ιατρός πρέπει να έχει στα χέρια του 2 τουλάχιστον μεθόδους εντοπισμού του αδενώματος που θα εξαιρεθεί, οι οποίες συμφωνούν μεταξύ τους και διαφωτίζουν τον χειρουργό. Τη μεγαλύτερη βοήθεια όμως προσφέρουν τα πρακτικά του πρώτου χειρουργείου σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα των ιστολογικών εξετάσεων, όπου τίθεται η διάγνωση μονήρους αδενώματος ή διάχυτης υπερπλασίας, η οποία χρειάζεται πιο εκτεταμένο χειρουργείο.

Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι ο υπέρηχος της τραχηλικής περιοχής και το sestamibi scan είναι οι πρώτες απεικονιστικές εξετάσεις που πρέπει να ζητηθούν όταν ερευνάται η πιθανότητα δεύτερου χειρουργείου για την αντιμετώπιση του εμμένοντος ή του υποτροπιάζοντος υπερπαραθυρεοειδισμού. Εάν μέσα από τα 2 αυτά tests προκύπτει σαφής μονήρης, διογκωμένη και υπερλειτουργική εστία στον τράχηλο δεν χρειάζεται περαιτέρω απεικόνιση. Σε περίπτωση που το sestamibi scan αφήνει την υπόνοια έκτοπου παραθυρεοειδούς ειδικά στο μεσοθωράκιο, τότε η αξονική τομογραφία (four-dimensional CT scan) ή ο μαγνητικός συντονισμός MRI μπορούν να βοηθήσουν. Η CT και η MRI χρειάζονται και στην περίπτωση που το sestamibi scan και ο υπέρηχος της τραχηλικής περιοχής δεν δίνουν σαφή αποτελέσματα. Επίσης, χρήσιμη μπορεί να αποδειχθεί και η κατευθυνόμενη παρακέντηση με λεπτή βελόνη ανατομικών δομών του τραχήλου. Για την καλύτερη διερεύνηση του μεσοθωρακίου εφόσον υποπτευόμαστε ότι η βλάβη είναι εκεί, μπορούμε να καταφύγουμε και σε ειδικά Pet-scans (FDG-PET ή 11C-methionine PET), εφόσον βέβαια οι προηγούμενες απεικονιστικές λύσεις δεν βοηθήσουν. Τέλος, όταν όλες οι απεικονιστικές μέθοδοι αποτύχουν να δώσουν σαφή απάντηση ο χειρουργός είναι υποχρεωμένος να καταφύγει σε επεμβατικές μεθόδους, όπως ο εκλεκτικός καθετηριασμός φλεβών και η ταχεία μέτρηση της PTH στο αγγείο, ή η ειδική αγγειογραφία των παραθυρεοειδών.

Εναλλακτικά στη διεθνή βιβλιογραφία έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία το διεγχειρητικό σπινθηρογράφημα των παραθυρεοειδών, όπου ο χειρουργός καθοδηγείται στο εγχειρητικό πεδίο κρατώντας στο χέρι του το ειδικό gamma-probe, και φάνηκε ότι με αυτή τη μέθοδο ελαχιστοποιήθηκαν οι χειρουργικοί χειρισμοί με αποτέλεσμα τη μικρότερη μετεγχειρητική νοσηρότητα και την πιο επιτυχή έκβαση της επέμβασης.

Παλαιότερα δε χρησιμοποιήθηκε για την προεγχειρητική σήμανση της βλάβης διάλυμα άνθρακα, το οποίο ενίετο με βελόνα με ακτινολογική καθοδήγηση στην προς εξαίρεση βλάβη. Τα ίχνη που άφηνε ο άνθρακας στο δέρμα του ασθενούς μαρτυρούσαν την είσοδο που θα διάλεγε ο χειρουργός για την τομή κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Η μέθοδος αυτή φαίνεται ότι δεν χρησιμοποιείται συχνά τώρα τουλάχιστον αναφορικά με την αντιμετώπιση των αδενωμάτων των παραθυρεοειδών (χρησιμοποιείται περισσότερο σε βλάβες του μαζικού αδένα).

Η γνώση της ανατομίας της τραχηλικής περιοχής είναι ίσως το σημαντικότερο εργαλείο εύρεσης του παθολογικού υπερπαραθυρεοειδικού ιστού

Παρά το γεγονός ότι ένα πρώτο αποτυχημένο χειρουργείο παραθυρεοειδεκτομής οδηγεί τον καθένα μας στη σκέψη ότι κάπου πρέπει να υπάρχει έκτοπος παραθυρεοειδής αδένας, φαίνεται από τη βιβλιογραφία ότι έκτοποι αδένες αφορούν μόνο στο 1/3 των περιπτώσεων. Ο παθολογικός παραθυρεοειδής τελικά βρίσκεται εκεί όπου έπρεπε να είχε βρεθεί εξαρχής, στη φυσιολογική του θέση. Παρόλα αυτά οι έκτοπες εμφανίσεις των αδένων μπορούν να κατανοηθούν μόνο με την καλή

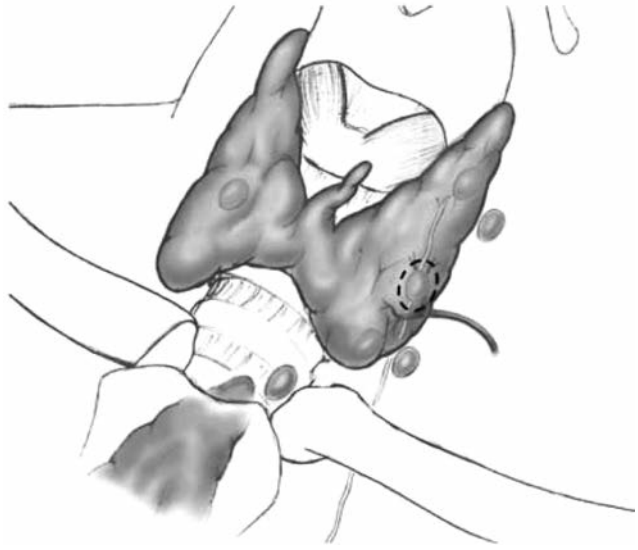
γνώση της ανατομίας και της εμβρυολογίας της περιοχής. Υπάρχουν 2 περιπτώσεις έκτοπων αδένων: οι συγγενώς έκτοποι όπου ο αδένας δεν κατάφερε να φτάσει στη σωστή του θέση ή έφτασε πιο μακριά από αυτή, και οι επίκτητα έκτοποι αδένες όπου λόγω βαρύτητας ή προηγούμενων χειρουργικών επεμβάσεων έχει μεταβληθεί η σωστή εκ γενετής θέση των αδένων.

Οι άνω παραθυρεοειδείς αδένες προέρχονται εμβρυολογικά από τον τέταρτο βραγχιακό θύλακα. Δεν διανύουν κατά την εμβρυογένεση μεγάλο διάστημα όποτε γι αυτό είναι σπάνιοι οι συγγενώς έκτοποι αδένες τέτοιου τύπου. Οι συγγενώς έκτοπες θέσεις βρίσκονται συνήθως πίσω από τον φάρυγγα ή πάνω από το άνω όριο των λοβών του θυρεοειδούς. Σπάνια μπορούν να εντοπιστούν ενδοθυρεοειδικοί παραθυρεοειδείς αδένες. Επίκτητες όμως έκτοπες θέσεις των άνω παραθυρεοειδών είναι συχνές, ειδικά λόγω βαρύτητας. Δηλαδή σε περίπτωση που διογκωθεί ένας αδένας λόγω υπερπλασίας μπορεί να βρεθεί μέχρι και το οπίσθιο ανώτερο μεσοθωράκιο ακολουθώντας την προσπονδυλική περιτονία, πηγαίνοντας πίσω από το στέλεχος της κατώτερης θυρεοειδικής αρτηρίας, παραμένοντας σε στενή επαφή με τον οισοφάγο.

Οι κάτω παραθυρεοειδείς αδένες προέρχονται εμβρυολογικά από τον τρίτο βραγχιακό θύλακα. Οι συγγενώς έκτοπες θέσεις σε αυτούς τους αδένες είναι πολύ συχνές. Μπορεί να βρεθούν από τη γωνία της κάτω γνάθου μέχρι και το περικάρδιο. Ελλιπής μετανάστευση θα φέρει τον αδένα από τη γωνία της κάτω γνάθου έως το κατώτερο όριο των λοβών του θυρεοειδούς κατά μήκος των καρωτίδων. Εκσεσημασμένη μετανάστευση θα φέρει τον αδένα αυτό μέχρι το πρόσθιο μεσοθωράκιο, μέσα στον θύμο αδένα ή ακόμη και στην πίσω πλευρά της κάψας του.

Τέλος, υπεράριθμοι παραθυρεοειδείς μπορεί να βρεθούν μέσα στο θύμο αδένα, κατά μήκος του πνευμονογαστρικού (ακόμη και μέσα σε αυτό), στο ανώτερο μεσοθωράκιο γύρω από τα μεγάλα αγγεία και στο μέσο μεσοθωράκιο στο αορτοπνευμονικό παράθυρο. Σε τέτοιες περιπτώσεις χρειάζεται η συνδρομή θωρακοχειρουργικής ομάδας.

Πρόσφατα έγινε προσπάθεια (Arch Surg 2010; 145(11):1065-8) κατηγοριοποίησης ασθενών με βάση την εντόπιση των παραθυρεοειδών αδένων με στόχο τη δημιουργία ενός συστήματος ονοματολογίας και κωδικοποίησης ώστε να βοηθηθεί η συνεννόηση των χειρουργών στα μελλοντικά χειρουργεία, και να διευκολυνθεί ο σχεδιασμός της εγχειρητικής προσπέλασης (Εικόνα 1).



Εικ. 1. Η εικόνα αυτή προέκυψε μετά από έρευνα σε βάση δεδομένων ασθενών που χρειάστηκε να επαναλάβουν χειρουργείο παραθυρεοειδεκτόμης στο University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. Αποκλείστηκαν όλοι οι ασθενείς με κλινική ή εργαστηριακή τεκμηρίωση ύπαρξης συνδρόμου πολυαδενικής υπερπλασίας, καθώς επίσης και οι ασθενείς με καρκίνο παραθυρεοειδών. 10% των ασθενών είχαν παραθυρεοειδή σε άμεση γειτνίαση με την πρόσθια θυρεοειδική κάψα, 22% βρέθηκε παραθυρεοειδής στην τραχειοοισοφαγική αύλακα πίσω από τον θυρεοειδή, 14% κοντά στην κλείδα στο προσπονδυλικό διάστημα, 6%ακριβώς πάνω από το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο (όπως σημειώνεται στο σχήμα), 18% κοντά στον κάτω θυρεοειδικό πόλο (αυτή η θέση είναι εύκολα προσπελάσιμη), 26% μέσα στον θύμο αδένα και 4% μέσα στον θυρεοειδή αδένα. Το σχήμα καθώς και περισσότερες πληροφορίες γιαυτό βρίσκονται στην δέκατη βιβλιογραφική αναφορά.

Είναι πάντοτε αναγκαία η επανεγχείρηση για την αντιμετώπιση του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού;

Αμέσως μόλις τεθεί η διάγνωση του εμμένοντος ή υποτροπιάζοντος υπερπαραθυρεοειδισμού αρχίζει η συζήτηση για το αν θα πρέπει να οδηγηθεί ο ασθενής ξανά στο χειρουργείο ή όχι. Ακόμη και στα πιο έμπειρα χειρουργικά χέρια η πιθανότητα για μόνιμη βλάβη του παλίνδρομου λαρυγγικού αγγίζει το 10%, ενώ η πιθανότητα για να προκληθεί μόνιμος μετεγχειρητικός υποπαραθυρεοειδισμός φτάνει το 20%. Ο μόνιμος υποπαραθυρεοειδισμός μπορεί να αποδειχτεί πολύ πιο δυσίατος και βασανιστικός από μία ήπια χρόνια υπερασβεστιαιμία στα πλαίσια μιας ανεπιτυχούς αντιμε-

τώπισης ενός υπερπαραθυρεοειδισμού. Γι' αυτό εάν έχουν εξαιρεθεί αρκετοί φυσιολογικοί αδένες σε προηγούμενα χειρουργεία καλό είναι να προετοιμαστεί ο χειρουργός στο επόμενο χειρουργείο για συντήρηση κάποιου παραθυρεοειδικού ιστού (cryopreservation).

Η απόφαση για επανεγχείρηση δεν πρέπει σε καμιά περίπτωση να παρθεί βιαστικά. Έχουν αναφερθεί για παράδειγμα περιπτώσεις ασθενών που ενώ αρχικά φαινόντουσαν ως μη θεραπευμένοι ξαφνικά γύρισαν σε φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου του ορού. Ίσως έπαιξε ρόλο κάποιος τραυματισμός στα τροφοφόρα αγγεία ενός αδενώματος. Βέβαια, κάποιοι από αυτούς αργότερα υποτροπίασαν, αλλά ακόμη και στις περιπτώσεις σοβαρής υπερασβεστιαιμίας, εφόσον έχουμε στα χέρια μας σύγχρονα φαρμακευτικά μέσα (διφωσφονικά και καλσιομιμητικά) δεν υπάρχει λόγος να επαναχειρουργήσουμε τον ασθενή βιαστικά.

Τα περισσότερα επαναληπτικά χειρουργεία γίνονται 4-6 μήνες μετά το πρώτο χειρουργείο, ώστε να αποδράμει η φλεγμονή της πρώτης επέμβασης. Σε επείγουσες περιπτώσεις το χειρουργείο μπορεί να επαναληφθεί εντός 24-72 ωρών χωρίς να υπάρξει επιβάρυνση της ουλοποίησης.

Τέλος, με βάση τη βιβλιογραφία η διεγχειρητική μέτρηση της PTH είναι δυνατό να προβλέψει με ακρίβεια την ίαση εφόσον η τιμή της πέσει. Εάν πέσει δηλαδή η τιμή της σταματάει η επέμβαση, προφυλάσσοντας έτσι τον ασθενή σε μεγάλο βαθμό από τον μετεγχειρητικό υποπαραθυρεοειδισμό.

Επίλογος

Το επαναληπτικό χειρουργείο για την αντιμετώπιση του εμμένοντος ή υποτροπιάζοντος υπερπαραθυρεοειδισμού αποτελεί μια σημαντική επιστημονική πρόκληση. Είναι βασικό να γνωρίζουμε ότι προτού στείλουμε τον ασθενή στο χειρουργικό τραπέζι πρέπει να έχουμε μελετήσει εκτενώς την προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στην οποία έχει υποβληθεί, και να έχουμε στη διάθεσή μας τουλάχιστον 2 μεθόδους εντοπισμού του παθολογικού αδένα. Σε καμία περίπτωση δε χρειάζεται να βιαστούμε αν δεν είμαστε σίγουροι ότι ο ασθενής θα ωφεληθεί από τη σχεδιαζόμενη επέμβαση.

Correspondence
A. Sykiotis
E-mail: asykiotis@med.uoa.gr

Αλληλογραφία
Α. Συκιώτης
E-mail: asykiotis@med.uoa.gr

Βιβλιογραφία

1. Hessman O, St Iberg P, Sundin A, Garske U, Rudberg C, Eriksson LG, Hellman P, Akerström G (2008). High success rate of parathyroid reoperation may be achieved with improved localization diagnosis. World J Surg 32(5):774-81. (Department of Surgery, University Hospital, 751 85 Uppsala, Swede, ola.hessman@surgsci.uu.se).
2. Kennedy RJ, Roberts AP, Reece GJ, Malycha PL (2003). Minimally invasive parathyroidectomy for recurrent or persistent hyperparathyroidism using carbon track localization. ANZ J Surg 73(10):853-5. (Breast, Endocrine and Surgical Oncology Unit, Royal Adelaide Hospital, University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia).
3. Mortenson MM, Evans DB, Lee JE, Hunter GJ, Shellingerhout D, Vu T, Edeiken BS, Feng L, Perrier ND (2008). Parathyroid exploration in the reoperative neck: improved preoperative localization with 4D-computed tomography. J Am Coll Surg 206(5):888-95. (Department of Surgical Oncology, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA).
4. Caron NR, Sturgeon C, Clark OH (2004). Persistent and recurrent hyperparathyroidism. Curr Treat Options Oncol 5(4):335-45. (Department of Surgery, University of California San Francisco and UCSF Comprehensive Cancer Center at Mount Zion, 1600 Divisadero Street, Hellman Building, Room C3-47, San Francisco, CA 94143, USA).
5. Cayo A, Chen H (2008). Radioguided reoperative parathyroidectomy for persistent primary hyperparathyroidism. Clin Nucl Med 33(10):668-70. (Section of Endocrine Surgery, Department of Surgery, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin 53792, USA).
6. Gough I (2006). Reoperative parathyroid surgery: the importance of ectopic location and multigland disease. ANZ J Surg 76(12):1048-50. Comment in: ANZ J Surg 2006; 76(12):1044. (Department of Surgery, Royal Brisbane and Womens Hospital,

Brisbane, Queensland, Australia. goughmed@bigpond.com).
7. Yen TW, Wang TS, Doffek KM, Krzywda EA, Wilson SD (2008). Reoperative parathyroidectomy: an algorithm for imaging and monitoring of intraoperative parathyroid hormone levels that results in a successful focused approach. Surgery 144(4):611-9; discussion 619-21. Comment in: Surgery 2009; 146(3):524; author reply 524-5. (Section of Endocrine Surgery, Division of General Surgery, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI 53226, USA. tyen@mcw.edu).
8. Richards ML, Thompson GB, Farley DR, Grant CS (2008). Reoperative parathyroidectomy in 228 patients during the era of minimal-access surgery and intraoperative parathyroid hormone monitoring. Am J Surg 196(6):937-42; discussion 942-3. (Mayo Clinic, Department of Surgery, Rochester, MN, USA. richards.melanie@mayo.edu).
9. Witteveen JE, Kievit J, van Erkel AR, Morreau H, Romijn JA, Hamdy NA (2010). The role of selective venous sampling in the management of persistent hyperparathyroidism revisited. Eur J Endocrinol 163(6):945-52. (Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, The Netherlands).
10. Silberfein EJ, Bao R, Lopez A, Grubbs EG, Lee JE, Evans DB, Perrier ND (2010). Reoperative parathyroidectomy: location of missed glands based on a contemporary nomenclature system. Arch Surg 145(11):1065-8. (Department of Surgical Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, 77030, USA).
11. Jean-Francois Henry. Current concepts in Endocrine surgery, Springer-Verlag, 2009. Reoperation for primary hyperparathyroidism:tips and tricks.

Εκφύλιση του μεσοσπονδύλιου δίσκου και κίνδυνος σπονδυλικού κατάγματος

Θ. ΘΕΟΛΟΓΗΣ[1], Χ.Π. ΖΑΦΕΙΡΗΣ[1], Κ. ΑΡΜΕΝΗ[2], Π. ΛΥΓΔΑΣ[1], Β. ΘΕΟΛΟΓΗ[3]
[1] Π.Μ.Σ "Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών"
[2] Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας
[3] Παίδων "Αγία Σοφία"

Περίληψη

Η οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) και η οστεοπόρωση συνιστούν παθήσεις με αυξημένη επίπτωση σε ηλικιωμένους ασθενείς με βαρύτατη επίδραση στην ποιότητα ζωής τους. Έχει προταθεί αρνητική συσχέτιση της αποδιοργάνωσης του μεσοσπονδύλιου δίσκου με την οστεοπόρωση εξαιτίας της αύξησης της οστικής πυκνότητας (BMD) σε ασθενείς με ΟΑ της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ). Παρά την ύπαρξη υψηλών τιμών BMD, η μείωση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος σε πάσχοντες από αρθρίτιδα της ΣΣ αμφισβητείται. Μελέτες με στόχο την αποσαφήνιση της σχέσης μεταξύ της εκφύλισης του μεσοσπονδύλιου δίσκου και της εμφάνισης κατάγματος σπονδύλου παρήγαγαν αντικρουόμενα συμπεράσματα.

Λέξεις κλειδιά: Εκφύλιση μεσοσπονδυλίου δίσκου, Οστεοπόρωση, Σπονδυλικό κάταγμα, Οστική πυκνότητα

Degeneration of the intervertebral disc and vertebral fracture risk

T. THEOLOGIS[1], C.P. ZAFEIRIS[1], K. ARMENI[2], P. LYGDAS[1], V. THEOLOGI[3]
[1] Postgraduate Course on Metabolic Bone Disease, Faculty of Medicine, University of Athens, Greece
[2] Kerkyra General Hospital
[3] Children's Hospital “Aghia Sophia”

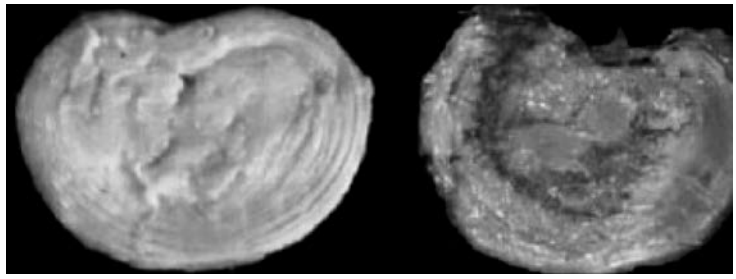
Summary

Osteoarthritis (OA) and osteoporosis are two common age-related diseases responsible for major health expenses in the elderly. An inverse relationship between disorganization of intervertebral disc (IVD) and bone mineral density (BMD), suggested previously, was supported by the association between increased BMD values and spine OA. Despite the higher BMD values, decreased risk of vertebral fracture in patients that suffer from arthritis of the spine remain in dispute. Studies that aimed to clarify the association between the degeneration of IVD and the presence of vertebral fracture have produced conflicting results.

Keywords: Intervertebral disc degeneration, Osteoporosis, Vertebral fracture, Bone mineral density

Η εκφυλιστική νόσος της σπονδυλικής στήλης εμπλέκει τόσο τα σπονδυλικά σώματα όσο και τους μεσοσπονδύλιους δίσκους. Έχει τεκμηριωθεί ότι με την πάροδο της ηλικίας παρατηρείται έκπτωση της ποιότητας του σπονδυλικού σπογγώδους οστού και αυξημένη αποδιοργάνωση του δίσκου [1]. Τα οστεοπορωτικά σπονδυλικά κατάγματα (Εικόνα 1) αναγνωρίζονται ως ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας που αφορά κυρίως τα ηλικιωμένα άτομα αντιστοιχούν στο 50% των καταγμάτων που οφείλονται σε οστεοπόρωση και έχουν σαφή επίπτωση στην ποιότητα ζωής των πασχόντων.

Εικ. 1. Σχηματική απεικόνιση κατάγματος σπονδυλικού σώματος.



Εικ. 2. Ανατομικά παρασκευάσματα υγιούς και εκφυλισμένου μεσοσπονδύλιου δίσκου.

Η εκφύλιση του μεσοσπονδύλιου δίσκου (Intervertebral Disc - IVD) είναι πιθανότερη στις μεγαλύτερες ηλικίες και είναι παρούσα στο 97% των δίσκων της οσφυϊκής μοίρας μετά τα 50 έτη· η κατανομή της νόσου δείχνει πως διαφοροποιείται με τις μοίρες της σπονδυλικής στήλης με τρόπο ώστε οι σπόνδυλοι στα χαμηλότερα επίπεδα της οσφυϊκής μοίρας να παρουσιάζουν συχνότερα σημεία εκφύλισης των δίσκων [2].

Η ανθρώπινη σπονδυλική στήλη αποτελείται από ιστούς και δομές υψηλής ειδικότητας και προηγμένης αρχιτεκτονικής, που παρέχουν ταυτόχρονα εκτεταμένο φάσμα κίνησης, αλλά και σημαντική ικανότητα υποστήριξης και μεταφοράς φορτίων. Πρόκειται για απαραίτητες ιδιότητες της κατασκευής της ώστε να εξυπηρετεί τις φυσικές δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Ο υγιής IVD εξασφαλίζει κινητικότητα και ευλυγισία στη σπονδυλική στήλη και συγχρόνως μεταφέρει φορτία μέσω των μεταβολών της υδροστατικής πίεσης του ένυδρου πηκτοειδούς πυρήνα, διανέμοντάς τα ισομεγέθως στον υφιστάμενο σπόνδυλο. Τοποθετημένος μεταξύ των οστέινων σπονδύλων, ο δίσκος επιτρέπει τη σύνθετη κίνηση χωρίς τα μηχανικά μειονεκτήματα των αντιτιθέμενων αρθρικών επιφανειών μιας διάρθρωσης. Οι ιδιαίτερες λειτουργικές ιδιότητες του IVD οφείλονται στη μοναδική κατασκευή του , η οποία χαρακτηρίζεται από ένα άμορφο ζελατινοειδή πυρήνα στο κέντρο που περιβάλλεται από έναν ινώδη δακτύλιο με κοινό δομικό τους συστατικό στοιχείο ένα ιξώδες υγρό [3].

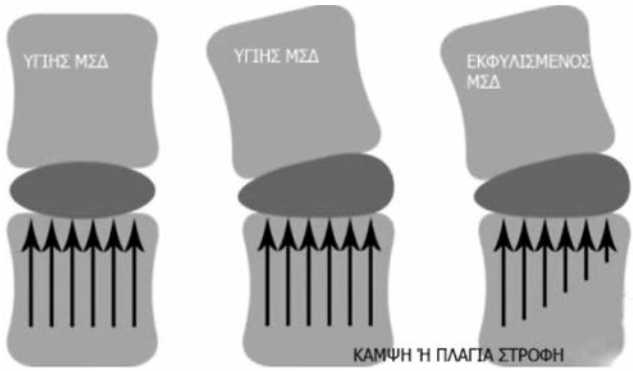
Οι αλλαγές των ιστικών ιδιοτήτων του δίσκου, περιλαμβανομένων των φαινομένων αφυδάτωσης και αποδιοργάνωσης του πυρήνα , αλλά και της μείωσης της ελαστικότητας του δακτυλίου, αλλάζουν δραστικά τη μηχανική φόρτιση της σπονδυλικής στήλης. Η εκφύλιση του IVD συνιστά μία συνήθη εκδήλωση της φυσιολογικής γήρανσης. Η προοδευτική αφυδάτωση του δίσκου αποτελεί το αρχικό στάδιο εκφύλισης μετατρέποντας τον πηκτοειδή πυρήνα από μία διογκωμένη ζελατινοειδή σφαίρα σε μία καφεοειδή αφυδατωμένη δομή (Εικόνα 2). Ο ινώδης δακτύλιος αναπτύσσει σχισμές παράλληλες με τις επιφυσιακές πλάκες, οι οποίες έχουν κατεύθυνση κυρίως προς τα πίσω. Μικρές κήλες πυρηνικού υλικού εξέρχονται δια του ινώδους δακτυλίου προς όλες τις κατευθύνσεις και συχνά διατρυπούν τις επιφυσιακές πλάκες παράγοντας τις κήλες Schmorl που έχουν βρεθεί σε ποσοστό 75% σε νεκροτομικά παρασκευάσματα. Η χρόνια προβολή του δίσκου προκαλεί αντιδραστικό σχηματισμό οστού γύρω από τους όζους του Schmorl και τα χείλη των σπονδύλων. Η επιπέδωση του μεσοσπονδύλιου δίσκου και τα οστεόφυτα στα χείλη είναι προφανή στις ακτινογραφίες και η όλη εικόνα περιγράφεται ως σπονδυλαρθρίτιδα [1].

Οι Polintine και συν. με τη μελέτη τους σε νεκροτομικά παρασκευάσματα, χρησιμοποιώντας τη μηχανική δοκιμασία της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) σε θέση κάμψης και έκτασης επιβεβαίωσαν μία άποψη ήδη καταγεγραμμένη. Η εκφύλιση του IVD οδηγεί σε δραματικές αλλαγές στον καταμερισμό φορτίων διαμέσου αυτού σε όλη την επιφάνεια του υποκείμενου σπονδύλου, κατάσταση που έχει ως συνέπεια το πρόσθιο τμήμα του σπονδύλου να καθίσταται ευάλωτο σε οστεοπορωτικά κατάγματα [4]. Η εργασία τους βρίσκεται σε ομοφωνία με την αντίστοιχη των Simpson και συν. οι οποίοι μελέτησαν τις ιστομορφομετρικές μεταβλητές πτωματικών παρασκευασμάτων από τμήματα ΟΜΣΣ, σε συνάρτηση με την εκφύλιση του IVD και τεκμηρίωσαν την έντονη διαφοροποίηση της αρχιτεκτονικής των οστικών δοκίδων, αλλά και την αντιρροπιστική αύξηση του λόγου BV/TV (Bone Volume/Total Volume-οστικός όγκος/συνολι-

κός όγκος) στο πρόσθιο τμήμα του σπονδύλου, γεγονός που αποδίδεται στην αποδιοργάνωση του IVD και πιθανώς να επηρεάζει την επίπτωση των οσφυϊκών συντριπτικών καταγμάτων [5].

Οι Briggs και συν. στο άρθρο τους σημειώνουν ότι η αυξημένη επίπτωση εκφύλισης IVD σε ασθενείς που έχουν ήδη υποστεί σπονδυλικό κάταγμα είναι δυνατόν να συνιστά παράγοντα κινδύνου για νέο κάταγμα εξαιτίας του φαινομένου stress-shielding (θωράκιση από πιεστικές δυνάμεις) τμημάτων του σπονδυλικού οστού (Εικόνα 3), αλλά και περιοχικών αλλαγών της αρχιτεκτονικής των δοκίδων που οδηγούν σε περαιτέρω ανισότητες της εμβιομηχανικής αντοχής. Στο έδαφος αυτό η ανάπτυξη μεγαλύτερων δυνάμεων από τους δρώντες μύες για την κίνηση τμημάτων της σπονδυλικής στήλης που περιέχει αποδιοργανωμένους δίσκους δημιουργεί συνθήκες ικανές να συντελέσουν σε οστεοπορωτικό κάταγμα [6]. Στην ίδια κατεύθυνση κινήθηκε η μελέτη εμβιομηχανικής ανάλυσης της Wendlov που διερεύνησε την παθολογική αλληλεπίδραση βασικών λειτουργικών και κινητικών τμημάτων της ΣΣ (σπόνδυλος-IVD-σπόνδυλος) καταδεικνύοντας ότι η ανισόρροπη αύξηση πιεστικών δυνάμεων διαμέσου του εκφυλισμένου IVD σε συνδυασμό με τη διεύθυνση φόρτισης ανάλογα με τη στάση της ΣΣ, αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος ή το σχηματισμό οστικών εμφράκτων στην επιφυσιακή πλάκα οστεοπορωτικών σπονδύλων [3].

Εργασία των Pye και συν. προτείνει ότι ο αυξημένος σχηματισμός οστεοφύτων και η σκλήρυνση της τελικής πλάκας σχετίζονται με αυξημένη BMD ΟΜΣΣ και ισχίου. Αντίθετα η βράχυνση του IVD συνδεόταν θετικά μόνο με την BMD ΟΜΣΣ. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν με την άποψη ότι οι μηχανισμοί που υπόκεινται στην αντιρροπιστική οστική παραγωγή σχετίζονται με την εκφύλιση του δίσκου συνιστώντας την πιθανή αιτία διατήρησης της οστικής μάζας στον ενήλικο σκελετό [7]. Για τον λόγο αυτό μετρήσεις BMD στην περιοχή του ισχίου πρέπει να χρησιμοποιούνται για την ασφαλή εκτίμηση της οστεοπόρωσης στους ασθενείς αυτούς. Η μελέτη OFELY διέψευσε την υπόθεση ότι η αυξημένη BMD που συνδέεται με τη σπονδυλική οστεοαρθρίτιδα συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο οστεοπορωτικού κατάγματος. Αντιθέτως, επιβεβαίωσε ότι η βράχυνση του IVD σχετίζεται σημαντικά με αύξηση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος εξαιτίας της διαταραχής της εμβιομηχανικής της ΣΣ, κυρίως ύπερθεν του επηρεασμένου δίσκου. Ταυτόχρονα απέδειξε την ισχυρή σχέση της με την αυξημένη εκφύλιση του κολλαγόνου τύπου ΙΙ [8]. Οι Baron και συν., όπως και οι Wang και συν., κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το ύψος του IVD συνδέεται θετικά με τα T-scores των σπονδυλικών σωμάτων. Υποστήριξαν έτσι την υπόθεση ότι η μείωση του ύψους του IVD αυξάνει τον κίνδυνο συμπιεστικού σπονδυλικού κατάγματος, ενώ ο συνδυασμός T-score και ύψους IVD μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία στην πρόγνωση του κινδύνου σπονδυλικού κατάγματος [2,9].



Εικ. 3. Σχηματική απεικόνιση του φαινομένου stress-shielding.

Η μελέτη των Roux et al., φώτισε μία ιδιαίτερη πλευρά του ζητήματος. Κατέδειξε την αντίστροφη σχέση μεταξύ σπονδυλικής οστεοαρθρίτιδας και σπονδυλικών καταγμάτων. Σύμφωνα όμως με τα ευρήματά τους, η κατάσταση αυτή ισχύει μόνο στην περίπτωση ηλικιωμένων γυναικών με οστεοπόρωση και όχι σε νεότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, γυναίκες με οστεοπενία ή άνδρες [10].

Καταλήγουμε επομένως στη διαπίστωση ότι η εκφύλιση του μεσοσπονδυλίου δίσκου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μεταβολή της δομικής κατάστασης της σπονδυλικής στήλης συντελώντας σε δύο αντίθετες διεργασίες την αύξηση της οστικής πυκνότητας της περιοχής και την αποδιοργάνωση της αρχιτεκτονικής των οστικών δοκίδων των σπονδυλικών σωμάτων. Αυτή η δισυπόστατη επίδραση δημιουργεί μία συγκεχυμένη εικόνα που δεν επιτρέπει την εξαγωγή απόλυτων συμπερασμάτων, αλλά αφήνει περιθώρια διεξοδικότερης έρευνας. Η διαταραχή της οστικής ακεραιότητας της σπονδυλικής στήλης εξαιτίας της έκπτωσης της λειτουργίας του IVD συνιστά σε κάθε περίπτωση ένα γεγονός το οποίο είναι πιθανό να έχει

δραματική επίδραση στην αλληλουχία που οδηγεί στο σπονδυλικό οστεοπορωτικό κάταγμα.

Συμπερασματικά, περιορισμένος αριθμός μελετών, κλινικών αλλά και βασισμένων σε πειραματικά μοντέλα, έχουν πραγματοποιηθεί με στόχο τη διευκρίνιση της σχέσης της εκφύλισης του IVD με το σπονδυλικό καταγματικό κίνδυνο. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση καταδεικνύει ότι οι κύριοι στόχοι των ερευνητών υπήρξαν η συσχέτιση της εκφυλιστικής νόσου του IVD με μεταβολές της οστικής πυκνότητας, καθώς και με την κατανομή των φορτίων διαμέσου αυτού σε σύγκριση με τον υγιή δίσκο. Τα αποτελέσματα που έχουν προκύψει παρέχουν μία ενδιαφέρουσα οπτική στο ζήτημα, προσφέροντας ωστόσο και κάποιες αντικρουόμενες πληροφορίες οι οποίες χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Correspondence
Thomas Theologis,
45 Pontou str,
PC 115 27, Athens, Greece
E-mail: thomastheologis@yahoo.gr

Αλληλογραφία
Θωμάς Θεολογής,
Πόντου 45,
ΤΚ 115 27, Αθήνα
E-mail: thomastheologis@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

1. Ferguson SJ, Steffen T (2003). Review: Biomechanics of the aging spine. Eur Spine J 12(Suppl.2): 97-103.
2. Wang YXJ, Griffith JF, Ma HT, et al (2011). Relationship between gender, bone mineral density, and disc degeneration in the lumbar spine: a study in elderly subjects using an eight-level MRI-based disc degeneration grading system. Osteoporos Int 22(1):91-6.
3. Wendlov J (2010). Chondrosis of the disc – risk factor for osteoporotic vertebral fractures (biomechanical analysis). Wien Med Wochenschr 160/17-18:464-469.
4. Pollintine P, Dolan P, Tobias JH, et al (2004). Intervertebral disc degeneration can lead to "stress-shielding" of the anterior vertebral body. A cause of osteoporotic vertebral fracture? Spine 29(7):774-782.
5. Simpson EK, Parkinson IH, Manthey B, et al (2001). Intervertebral disc disorganization is related to trabecular bone architecture in the lumbar. Spine J Bone Miner Res 16(4):681-687.
6. Briggs AM, Greig AM, Wark JD (2007). The vertebral fracture cascade in osteoporosis: a review of aetiopathogenesis. Osteoporos Int 18:575-584.
7. Pye SR, Reid DM, Adams JE, et al (2006). Radiographic features of lumbar disc degeneration and bone mineral density in men and women Ann Rheum Dis 65:234-238.
8. Sornay-Rendu E, Allard C, Munoz F, et al (2006). Disc Space Narrowing As a New Risk Factor for Vertebral Fracture. The OFELY Study. Arthritis & rheumatism 54(4):1262-1269.
9. Baron YM, Brincat MP, Calleja-Agius J, et al (2009). Intervertebral disc height correlates with vertebral body T-scores in premenopausal and postmenopausal women. Menopause International 15:58-62.
10. Roux C, Fechtenbaum J, Briot K, et al (2008). Inverse relationship between vertebral fractures and spine osteoarthritis in postmenopausal women with osteoporosis. Ann Rheum Dis 67:224-228.

Διαταραχές της καρδιοπνευμονικής λειτουργίας σε ασθενείς με Αγκυλοποιητική Σπονδυλαρθρίτιδα

Ν. ΜΑΡΚΕΤΟΣ[1], Ν. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ-ΜΑΡΚΕΤΟΥ[2], Γ. ΜΑΡΚΕΤΟΣ[3], Χ.Π. ΖΑΦΕΙΡΗΣ[4], Α. ΚΑΤΣΑΛΗΡΑ[3,4]
[1] Ρευματολογική Μονάδα, "Σισμανόγλειο Νοσοκομείο Αθηνών", [2] Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Ά Π.Π.Κ. Πανεπιστημίου Αθηνών, [3] Ρευματολόγος,Μέλος ΕΛ.Ι.ΟΣ, [4] Π.Μ.Σ «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών, Νοσοκομείο "ΚΑΤ"

Περίληψη

Η αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα αποτελεί αυτοάνοσο νόσημα που ανήκει στην ίδια ομάδα με την ψωριασική αρθρίτιδα, την αντιδραστική και τη σχετιζόμενη με τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Προσβάλλει συνήθως άρρενα άτομα μέχρι την 3η δεκαετία της ζωής. Εκτός από το σκελετό παρατηρούνται και εξωαρθικές εκδηλώσεις με κυριότερες εντοπίσεις το γαστρεντερικό, το δέρμα, τους οφθαλμούς, την καρδιά και τους πνεύμονες. Παρότι η διαταραχή της καρδιοπνευμονικής λειτουργίας είχε υποτιμηθεί στο παρελθόν, η χρήση νεότερων εργαστηριακών μεθόδων επιβεβαιώνει την ανάγκη ολιστικής αντιμετώπισης των ασθενών αυτών.

Λέξεις κλειδιά: Διαταραχές αγωγιμότητας, Αορτική ανεπάρκεια, Λειτουργικές δοκιμασίες πνεύμονα, Αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας, Διάμεση πνευμονική ίνωση, Ίνωση κορυφών, Διάμεσες διηθήσεις, Παχυπλευρίτις

Cardio-pulmonary disorders in patients with Ankylosing Spondylitis

N. MARKETOS[1], N. PAPADOPOULOU-MARKETOU[2], G. MARKETOS[3], C.P. ZAFEIRIS[4], K. KATSALIRA[3,4]
[1] Rheumatology Unit, Sismanoglion General Hospital of Athens, [2] Endocrinology, Metabolism and Diabetes Unit, 1st Paed. Dep, University of Athens, [3] Rheumatologist,Member of HELIOS, [4] Postgraduate Course on Metabolic Bone Disease "KAT" Hospital

Summary

Ankylosing spondylitis is an autoimmune disease that belongs to the same group with psoriatic arthritis, reactive, and inflammatory bowel disease. Usually affects males until the third decade of life. Apart from the skeleton, major sites of involvement are the gastrointestinal, skin, eyes, heart and lungs.Although impaired cardiopulmonary function has been underestimated in the past, the use of newer laboratory methods confirms the need for integrated treatment of these patients.

Keywords: Conduction disturbances, Aortic regurgitation, PFT, HRCT, ILD, Apical fibrosis, Interstitial infiltrates, Pleural thickening

Εισαγωγικά και ιστορικά στοιχεία

Η συχνότητα της αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδας (Α.Σ.) εμφανίζει διακυμάνσεις μεταξύ των πληθυσμών και σχετίζεται με το HLA-B27 [1]. Κατά μέσον όρο κυμαίνεται μεταξύ 0,2% και 1,2%, με τις σπονδυλαρθροπάθειες να προσβάλλουν το 2% του πληθυσμού περίπου. Ενώ η παρουσία του HLA-B27 αυξάνει έως και 40% τον κίνδυνο για Α.Σ., λιγότερο του 5% αυτών που έχουν το γονότυπο θα εκδηλώσουν τελικά τη νόσο. Όσον αφορά τα διαγνωστικά μέσα, για τις διαταραχές του καρδιαγγειακού χρησιμοποιείται πλέον το υπερηχογράφημα καρδιάς και αγγείων καθώς και εργαστηριακός αιματολογικός έλεγχος. Στο αναπνευστικό η απλή ακτινογραφία θώρακος αποτελεί ακόμη τη φθηνότερη και πρακτικότερη απεικονιστική μέθοδο. Ωστόσο η χρήση της αξονικής τομογραφίας υψηλής ευκρίνειας (HRCT) μας δίνει περισσότερα και πιο λεπτομερή στοιχεία [2]. Παράλληλα, οι λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων (PFT) αντικατοπτρίζουν την κατάσταση του αναπνευστικού συστήματος, ενώ η ανάλυση των βρογχικών εκπλύσεων (BAL), όπου κρίνεται σκόπιμη, δίνει την κυττα-

	Ρευματοειδής	Ψωριασική	Αγκυλοποιητική
Ισχαιμική νόσος	1,5	1,3	1,2
Αθηροσκλήρυνση	1,9	1,4	1,5
Περιφερική αγγειακή νόσος	2,4	1,6	1,6
Συμφορητική καρδ. ανεπάρκεια	2	1,5	1,8
Σ.Δ. 2	1,4	1,5	1,2
Υπερλιπιδαιμία	1,2	1,2	1,2
Αρτηρική υπέρταση	1,3	1,3	1,3

Πίν. 1. Σχετικός κίνδυνος κ/α συμβαμάτων συγκριτικά σε Ρ.Α., Ψ.Α. και Α.Σ.

ρολογική εικόνα της τυχόν φλεγμονής.

Ήδη από το 1973 οι Bulkley και Roberts [1] αναφέρουν χαρακτηριστικές της νόσου καρδιαγγειακές βλάβες με πάχυνση του αορτικού τοιχώματος κοντά στην καρδιά ως αποτέλεσμα υπερπλασίας του έσω και ίνωσης του μέσου χιτώνα. Αντίστοιχα, οι Dunham και Kautz το 1941 δημοσίευσαν 4 περιστατικά με ΑΣ και φυματίωση σε ποσοστό υψηλότερο του αναμενόμενου [3]. Παρότι κάποιοι μελετητές, όπως ο Hamilton το 1949 έκαναν λόγο για διαγνωστικό λάθος, οι Campbell και McDonald το 1965 δημοσίευσαν 6 περιστατικά με ίνωση σε ασθενείς με ΑΣ όπου είχαν μεθοδικά απορρίψει όλα τα πιθανά αίτια. Οι βιβλιογραφικές αναφορές πληθαίνουν και το 1972 οι Davies et al δημοσιεύουν ευρήματα σε αξονική τομογραφία 6 ασθενών με πολυετή ΑΣ που περιλάμβαναν αλλοιώσεις στις πνευμονικές κορυφές και ασπεργίλλωση. Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον βαίνει διαρκώς αυξανόμενο.

Τύποι διαταραχής καρδιακής λειτουργίας

Η αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή (κ/α) νοσηρότητα λόγω της προκαλούμενης μειωμένης φυσικής δραστηριότητας, της γενετικής προδιάθεσης μέσω του HLA-B27 και της επέκτασης της φλεγμονής στα αγγεία [4]. Επιπλέον, τα προβλήματα αυτά παραδοσιακά ανιχνεύονταν σε προχωρημένα στάδια και υποθεραπεύονταν. Η διάρκεια και βαρύτητα νόσου σχετίζονται σχεδόν γραμμικά με την κ/α θνητότητα. Οι Radford et al αναφέρουν αύξηση κατά 40%, ενώ και οι Smith et al σχετικό κίνδυνο 1,3. Τα ποσοστά σε άλλες μελέτες κυμαίνονται μεταξύ 20-40% και η χρονιότητα της φλεγμονής οδηγεί στην επιταχυνόμενη αθηροσκλήρυνση [5].

Οι διαταραχές αγωγιμότητας, η ανεπάρκεια αορτής, η αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια και η αορτική νόσος είναι οι συχνότερες κ/α εκδηλώσεις. Οι *διαταραχές αγωγιμότητας* παρουσιάζονται σε ποσοστά 1-33%. Χαρακτηρίζονται από φλεγμονή και ίνωση της μεμβρανώδους μοίρας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος με επίδραση στον κολποκοιλιακό κόμβο. Αντίστοιχα, η *ανεπάρκεια αορτής* συμβαίνει στο 1-10%, όπου διαπιστώνεται φλεγμονή στην αορτή με επέκταση από το τοίχωμα έως πίσω και πάνω από τους κόλπους του Valsalva. Ιστολογικά αναφέρεται ότι τα χείλη των βαλβίδων είναι ινώδη, πεπαχυσμένα και κοντά, με αποτέλεσμα την προς τα έσω κίνησή τους, τη διαστολή της αορτικής ρίζας και τελικά την ανεπάρκεια. Οι δύο παραπάνω οντότητες είναι συχνότερες αυξανομένης της ηλικίας του ασθενούς, της βαρύτητας της νόσου και τυχόν περιφερικής αρθρίτιδας.

Σε μικρότερα ποσοστά παρατηρείται η *δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας*. Από τους Ribeiro et al [4] αναφέρθηκαν 5/28 ασθενείς χωρίς συμπτώματα αλλά με υπερηχογραφικά ευρήματα διάτασης αριστερής κοιλίας, ενώ και σε άλλες μελέτες ευρήματα του τύπου της διαστολικής δυσλειτουργίας. Στη νεκροτομική μελέτη των Brewerton et al ανευρέθη ινώδης ιστός στο μυοκάρδιο. Παρόμοια, σε μελέτη των Sukenik et al 7/40 ασθενείς με Α.Σ. είχαν ευρήματα ισχαιμικής καρδιακής νόσου. Τα δεδομένα από τη μελέτη των Han et al [1] παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Στη μελέτη αυτή αναφέρονται τόσο θέσεις κ/α προσβολής όσο και παράγοντες κινδύνου και ο σχετικός κίνδυνος συγκριτικά σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική και αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα, η οποία διαπιστώνεται ότι έχει και την ευνοϊκότερη εικόνα.

Από μελέτη με διοισοφάγειο υπερηχογράφημα σε 44 ασθενείς οι Rolden et al αναφέρουν *προσβολή της αορ-*

τικής ρίζας και βαλβιδοπάθεια στο 82%. Χαρακτηριστική ήταν η πάχυνση της αορτικής ρίζας, η σκλήρυνση και διάταση αυτής.Τα ευρήματα επιδεινώνονταν με την πάροδο του χρόνου και συνδέονταν με αυξημένη θνητότητα. Ομοίως, οι Brunner et al διαπιστώνουν αυξημένη συχνότητα διαταραχών αγωγιμότητας, βαλβιδικής ανεπάρκειας και διαστολικής δυσλειτουργίας σε χρονίως πάσχοντες από Α.Σ. Πολύ σπανιότερα αναφέρονται *περικαρδίτις, μυοκαρδιοπάθεια και ανεπάρκεια μιτροειδούς*.

Από αναφορά περιστατικού περιγράφεται ασθενής με αορτική ανεπάρκεια και υπερφόρτωση αριστεράς όπου και μετά την αντικατάσταση της βαλβίδας διαπιστώθηκε προσβολή της μιτροειδούς, ενισχύοντας την υπόθεση παθογεννετικού μηχανισμού της νόσου. Όμοια, σε άλλη περίπτωση διαπιστώθηκε διάταση ρίζας αορτής και ασύμμετρο ανεύρυσμα στον κόλπο του Valsalva. Παρότι σποραδικές και πιθανόν τυχαίες, αυτές οι αναφορές δείχνουν την ποικιλομορφία που μπορεί να έχει η κ/α προσβολή στην Α.Σ.

Μηχανισμοί πρόκλησης κ/α βλάβης

Σε ασθενείς με ΡΑ και ΣΕΛ έχει φανεί ότι η φλεγμονή οδηγεί σε αθηροσκλήρυνση και μέσω αυτής σε αυξημένη κ/α νοσηρότητα και θνητότητα [1]. Μελέτες σε ζωικά και ανθρώπινα μοντέλα ενοχοποιούν την υπερλιπιδαιμία για την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου μέσω της αυξημένης διήθησης και κατακράτησης LDL στο αγγειακό τοίχωμα. Η επακόλουθη ενεργοποίηση της φλεγμονώδους απάντησης έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης στο ενεργό ενδοθήλιο και την προσέλκυση λευκοκυττάρων. Μονοκύτταρα μεταναστεύουν στο αγγειακό τοίχωμα, διαφοροποιούνται σε μακροφάγα και προσλαμβάνουν LDL με αποτέλεσμα ενεργοποίηση του καταρράκτη των κυτταροκινών. Η προσέλκυση και άλλων φλεγμονωδών κυττάρων και ειδικά Τ-κυττάρων καταλήγει σε παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και αρνητική ανατροφοδότηση του ελέγχου τους με κατάληξη χρονία φλεγμονή που οδηγεί σε επιταχυνόμενη αθηροσκλήρυνση.

Ο ρόλος των κυτταροκινών επιβεβαιώνεται και από άλλες μελέτες. Τα αυξημένα επίπεδα CRP, IL-6, TNF-a επηρρεάζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία οδηγώντας σε επιταχυνόμενη αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς με Α.Σ. Ώς γνωστόν, τα Th-1 κύτταρα παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως IFN-γ και TNF-a, ενώ τα Th-2 αντιφλεγμονώδεις όπως IL-4 και IL-10. Αντίθετα με τη ΡΑ, τα επίπεδα Th-1 σε ασθενείς με Α.Σ. ήταν μειωμένα. Το παράδοξο αυτό φαινόμενο ίσως εξηγείται από τη φλεγμονή παρά τη χαμηλή ενεργότητα νόσου που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς και από την παρουσία αθηροσκλήρυνσης ακόμη και σε ήπια φλεγμονή.

Μελέτες για τα λιπίδια καταδεικνύουν ότι σε Α.Σ. υπάρχει διπλάσια μείωση της HDL σε σχέση με την ολική χοληστερόλη, με αποτέλεσμα αυξημένο αθηρωματικό δείκτη. Η ροσουβαστατίνη από τις στατίνες φάνηκε να βελτιώνει τα επίπεδα πόνου, τη CRP και την ολική χοληστερόλη.

Παράγοντες κινδύνου

Το κάπνισμα δε σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την ηλικία έναρξης και τη διάρκεια νόσου, συνοδεύεται όμως από δυσμενή λειτουργικά και απεικονιστικά δεδομένα [4]. Η μελέτη των Joven et al για τα λιπίδια δείχνει μείωση του κλάσματος της HDL_2 που συνοδεύεται από δυσμενέστερη πρόγνωση. Οι Alves et al διαπίστωσαν Α.Υ. σε ασθενείς με Α.Σ. σε ποσοστό 8-18% υψηλότερο του γενικού πληθυσμού, ενώ ο BMI, οι λοιμώξεις, η ομοκυστεΐνη και το ινωδογόνο δε συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά. Νορβηγική μελέτη έδειξε αύξηση της κ/α θνησιμότητας από τη θρομβοκυττάρωση και την υπερπηκτικότητα, ενώ και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα την επηρρεάζει αρνητικά. Τέλος, σε 7/96 ασθενείς με αορτική ανεπάρκεια βρέθηκε το HLA-B27. Σουηδική μελέτη αναφέρει ποσοστό 7% των ασθενών με μόνιμο βηματοδότη να πάσχουν από Α.Σ. σε σχέση με 0,1-0,5% στο γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς αυτοί υποθεραπεύονται καρδιολογικά, ενώ η φλεγμονή αυξάνει την κ/α νοσηρότητά τους.

Διαταραχές πνευμονικής λειτουργίας

Οι σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι (HRCT, PFT, BAL) ανιχνεύουν πρωιμότερα και με μεγαλύτερη ακρίβεια αλλοιώσεις στους πνεύμονες, παρότι οι ασθενείς με Α.Σ. δεν αναφέρουν συμπτώματα (Εικόνα 1). Η ίνωση των κορυφών, η διάμεση νόσος, οι βρογχεκτασίες και η πλευρίτις διαγιγνώσκονταν πολύ όψιμα ή και καθόλου με την απλή ακτινογραφία (1,2%), εν αντιθέσει με την HRCT, όπου 40-80% των ασθενών με Α.Σ. έχουν πνευμονική συμμετοχή [5].

Πρόσφατες προοπτικές μελέτες δίνουν συνολικά συχνότητα 2/3 ασθενείς με Α.Σ. με αναπνευστικά προβλήματα (Πίνακας 2).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η ίνωση των κορυφών και οι βρογχεκτασίες είναι μη αντιστρεπτές βλάβες απότοκες των μη ειδικών αλλοιώσεων με το χρόνο, ενώ

Παχυπλευρίτις	20%
Ταινιοειδείς σκιάσεις στο παρέγχυμα	19,3%
Μικροοζίδια	17,3%
Υποπλευρικές ταινίες	12,6%
Ίνωση κορυφών	9,3%
Βρογχεκτασίες	11,3%
Εμφύσημα	9,3%
Θολή ύαλος	6,6%

Πίν. 2. Ποσοστιαία αναλογία πνευμονικής προσβολής σε ασθενείς με Α.Σ.

FEF 25-75%=↓, FEV_1/FVC= κ.φ.	Νόσος μικρών αεραγωγών
FEV =↓, FVC=↓, FEV_1/FVC= κ.φ.	Περιοριστικό σύνδρομο
FEV_1/FVC <70	Αποφρακτικό σύνδρομο

Πίν. 3. Αντιστοίχιση λειτουργικών δοκιμασιών με πνευμονική προσβολή.

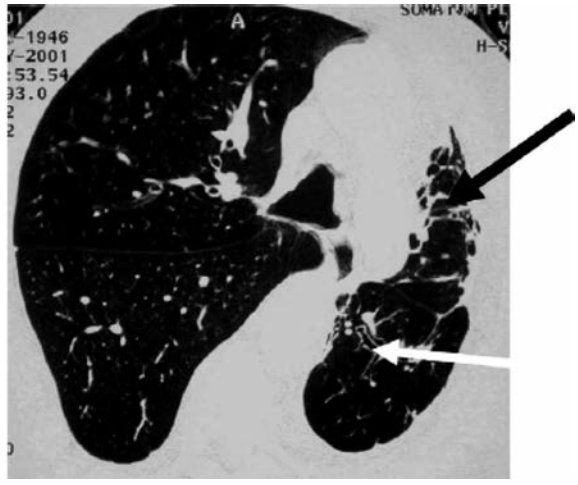
Στατιστικά σημαντικά		**Μή στατιστικά σημαντικά**
PFT	Νόσος μικρών αεραγωγών Περιοριστικό σύνδρομο Έκπτυξη θώρακα Ενεργότητα Λειτουργικότητα	HRCT
HRCT	Παρεγχυματική νόσο	Διάρκεια Ενεργότητα Λειτουργικότητα
BASFI	FEV_1	
Α.Σ.	Έκπτυξη θώρακα, ΤΚΕ, CRP	
↓ όγκοι	↓ έκπτυξη, ↓ λειτουργικότητα ↑ CRP, ↑ ΤΚΕ	

Πίν. 4. Συσχέτιση λειτουργικών δοκιμασιών και Α.Σ. με παραμέτρους της νόσου.

η θολή ύαλος αντιστοιχεί σε βρογχιολίτιδα, αντιστρεπτή μετά από θεραπεία [3].

Η χρήση λειτουργικών δοκιμασιών μπορεί να υποβοηθήσει στη διάγνωση, όπως φαίνεται στον Πίνακα 3 [2,6].

Οι λειτουργικές δοκιμασίες αναδεικνύουν συχνά περιοριστικό πρότυπο λόγω της δυσκαμψίας του θωρακικού τοιχώματος, σπανίως όμως σε ποσοστό <60%, καθώς η κοιλιακή αναπνοή αναπληρώνει μέρος του χαμένου όγκου. Σχετίζονται με δομικές μεταβολές και βαρύτητα των συμπτωμάτων και όχι με τα ευρήματα της HRCT.



Εικ. 1. Αξονική τομογραφία θώρακος άνδρα 57 ετών με ιστορικό Α.Σ. από 20ετίας: ίνωση στον αριστερό άνω λοβό (μαύρο βέλος) με βρογχεκτασίες (λευκό βέλος).

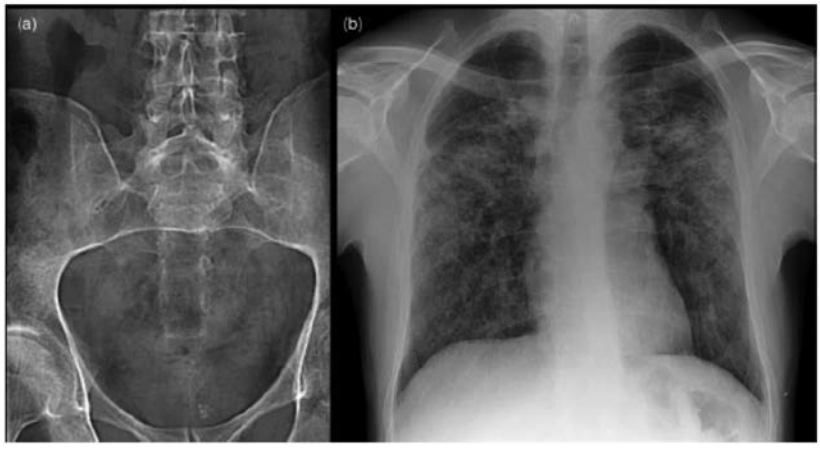
Επίσης, η λήψη και κυτταρολογική ανάλυση υλικού βρογχικών εκπλύσεων (BAL) προσθέτει στοιχεία στην εικόνα της πιθανής φλεγμονής [3]. Η βρογχιολίτιδα σε πρώιμη νόσο χαρακτηρίζεται από διήθηση από λεμφοκύτταρα, ενώ η όψιμη από ουδετερόφιλα. Ιστολογικές μελέτες από διαβρογχικές, διαδερμικές, ανοικτές βιοψίες και νεκροψίες καταδεικνύουν μη ειδική διάμεση ίνωση με εκφύλιση κολλαγόνου και ελαστικών ινών.

Συσχέτιση εξετάσεων – νόσου

Ποιά είναι όμως η χρησιμότητα αυτών των εξετάσεων και πώς αντανακλούν την κατάσταση υγείας των ασθενών με Α.Σ.; Έχουν δημοσιευτεί συγκριτικές μελέτες υγιών με πάσχοντες από Α.Σ. που παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 4 [4,5,9].

Αιτιοπαθογεννετικές υποθέσεις

Έχουν διατυπωθεί θεωρίες πρόκλησης βλάβης στους πνεύμονες σε ασθενείς με Α.Σ. [3]. Η μηχανική θεωρία υποστηρίζει ότι η δυσκαμψία του θωρακικού τοιχώματος προκαλεί υποαερισμό στις κορυφές με επακόλουθη πτωχή κάθαρση των αεραγωγών και χρονία φλεγμονή



Εικ. 2. Απλές ακτινογραφίες όπου αναδεικνύεται: α) αγκύλωση των ιερολαγονίων αρθρώσεων και β) δικτυοζώδης σκίαση των μέσων και άνω πνευμονικών πεδίων.

παράλληλα με αξονική προσβολή. Η εναλλακτική θεωρία είναι η εξειδικευμένη ως προς τη νόσο προσβολή. Οι Bourier et al δεν αναφέρουν στατιστικά σημαντική διαφορά στην ίνωση μεταξύ κορυφής και βάσης, ενώ οι Parkin et al παρουσίασαν ασθενείς με ευρήματα στην HRCT ακόμη και με ήπια αξονική προσβολή. Επί του παρόντος πιο πιθανή θεωρείται η 2η θεωρία, τα δεδομένα της οποίας επαληθεύονται και από το BAL.

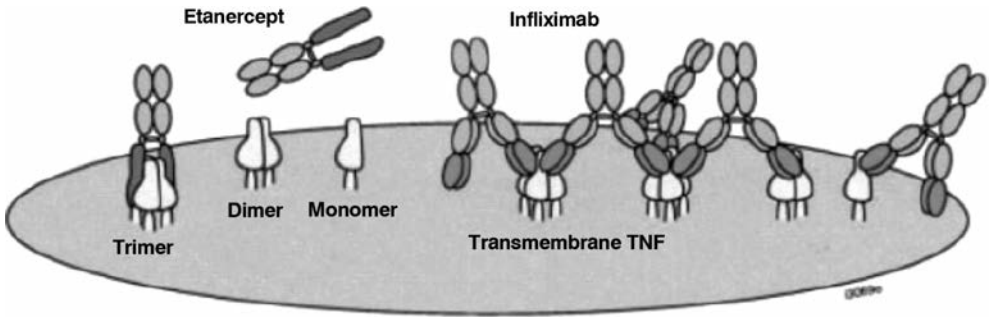
Σπανιότερες διαταραχές πνευμονικής λειτουργίας και αναφορές περιστατικών

Η ινωδοφυσαλιδώδης νόσος στους άνω λοβούς σε ασθενείς με Α.Σ. προσομοιάζει με φυματίωση ή εκτομηθέν νεόπλασμα και μπορεί να επιπλακεί με ασπέργιλλο [7]. Εξελίσσεται συνήθως εντός 20ετίας από την έναρξη της νόσου. Στην απλή ακτινογραφία αρχικά εντοπίζονται κενοτοπιώδεις εικόνες όπου κατόπιν σχηματίζεται σπήλαιο (Εικόνα 2). Ο αποικισμός με ασπέργιλλο μπορεί να καταλήξει σε αιμόπτυση, από τις πιο θορυβώδεις και επικίνδυνες για τη ζωή επιπλοκές της νόσου. Έχει επίσης περιγραφεί περιστατικό με σαρκοείδωση [8]. Η παρουσία HLA-B27 και του γονότυπου DR4 έχει συσχετιστεί με όψιμη εμφάνιση σαρκοείδωσης, ενώ και στα 5 περιστατικά στη βιβλιογραφία συνυπήρχαν HLA-B27 και ιερολαγονίτις.

Το αποφρακτικό σύνδρομο της άπνοιας στον ύπνο παρατηρείται σε αυξημένη συχνότητα (12%) σε ασθενείς με Α.Σ. σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (1-4%). Πιθανό αίτιο θεωρείται ο περιορισμός του ρινοφαρυγγικού αεραγωγού από προσβολή της κροταφογναθικής ή της Α.Μ.Σ.Σ., η πίεση σε αναπνευστικά κέντρα ή αυτή καθεαυτή η περιοριστική νόσος [6]. Από μελέτη που δημοσιεύτηκε πρόσφατα αναφέρεται ποσοστό 22.6% στατιστικά σημαντικό στο $p<0.001$ σε ασθενείς με Α.Σ., ενώ περιορισμός ή απόφραξη υπήρχε στο 53.3%.

Αντιμετώπιση καρδιοπνευμονικών επιπλοκών

Η παρακολούθηση ενός ασθενούς με Α.Σ. πρέπει να περιλαμβάνει και τον έλεγχο του κ/α και αναπνευστικού συστήματος. Πέρα από τη φυσική εξέταση, θα πρέπει να εντοπίζονται και να αντιμετωπίζονται τυχόν υπερλιπιδαιμία [1], αρτηριακή υπέρταση, σύνδρομα υπερπηκτικότητας [4], αλλά και να τονίζεται η αξία της φυσικής άσκησης. Επίσης, να γίνεται υπερηχογραφικός έλεγχος της καρδιάς και μεγάλων αγγείων και όταν κρίνεται σκόπιμο, ηλεκτροφυσιολογική μελέτη. Όσον αφορά το αναπνευστικό πρέπει να γίνεται πρόληψη επιλοιμώξεων [3], για παράδειγμα από ασπέργιλλο ή άτυπα μυκοβακτηρίδια σε ίνωση κορυφών. Πρέπει να υπάρχει ευαισθητοποίηση για τυχόν επιπλοκές, όπως πνευμοθώρακα, αιμόπτυση σε ασπεργίλλωση ή καρδιακή ανεπάρκεια επί εδάφους λοιμώξεων. Στην αποφρακτική άπνοια στον ύπνο[6] βοηθά η διακοπή του καπνίσματος, η μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ και η απώλεια βάρους, ενώ σε σπανιότερες περιπτώσεις η ειδική μάσκα CPAP. Τέλος, η θεραπεία με anti-TNFa παράγοντες βρέθηκε να είναι ευεργετική και για τα 2 συστήματα (Εικόνα 3).



Εικ. 3. Σύνδεση του infliximab και του etanercept στο διαμεμβρανικό TNF στην κυπαρική μεμβράνη.

Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με Α.Σ. ενδέχεται να μην παρουσιάζουν συμπτώματα από το κ/α και το αναπνευστικό παρά μόνον σε προχωρημένη νόσο. Για το λόγο αυτό προσβολή αυτών των οργάνων διέλαθε ευκολότερα της προσοχής των γιατρών κατά το παρελθόν. Τα σύγχρονα διαγνωστικά μέσα, όπως HRCT, PFT, BAL, U/S καρδιάς και αγγείων καθώς και ο αιματολογικός έλεγχος βοηθούν στην πρόληψη και αντιμετώπισή των επιπλοκών τους, που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή. Επιβάλλεται λοιπόν σφαιρικότερη αντιμετώπιση των ασθενών αυτών προκειμένου για τη βελτίωση και της ποιότητας ζωής τους με τη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας καρδιοπνευμονικών επιπλοκών.

Correspondence
Nikolaos Marketos,
48-50 Aspasias str.
PC 155 61, Holargos, Athens, Hellas
E-mail: nickmarketos@yahoo.com

Αλληλογραφία
Νικόλαος Μαρκέτος,
Ασπασίας 48-50,
Τ.Κ. 155 61, Χολαργός
E-mail: nickmarketos@yahoo.com

Βιβλιογραφία

1. Heeneman S, Daemen MJ (2007). Cardiovascular risks in spondyloarthritides. Curr Opin Rheumatol 19:358-362.
2. Ayhan-Ardic FF, Oken O, Yorgancioglu ZR, Ustun N, Gokharman FD (2006). Pulmonary involvement in lifelong non – smoking patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis without respiratory symptoms. Clin Rheumatol 25:213-218.
3. El Maghraoui A (2005). Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine 72 496-502.
4. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT (2004). Cardiovascular Risk Profile of Patientwith Spondylarthropathies, Particularly Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. Semin Arthritis Rheum 34:585-592.
5. Elewaut D, Matucci-Cerinic M (2009). Treatment of ankylosing spondylitis and extra- articular manifestations in everyday rheumatology practice. Rheumatology 48:1029-1035.
6. Solak O, Fidan F, Dündar U, Türel A, Ayçiçek A, Kavuncu V, Unlü M (2009). The prevalence of obstructive sleep apnoea syndrome in ankylosing spondylitis patients. Rheumatology (Oxford) 48(4):433-435.
7. Pamuk ON, Harmandar O, Tosun B, Yoruk Y, Cakir N (2005). A patient with ankylosing spondylitis who presented with chronic necrotising aspergillosis: report on one case and review of the literature. Clin Rheumatol 24(4):415-419.
8. Levy S, Sandhu V (2008). Ankylosing spondylitis and pulmonary sarcoidosis - a case report and discussion of the literature. Rheumatology 47:1734-1735.
9. Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Bozkanat E, Kilac H, Dursun H (2007). The pulmonary involvement in rheumatic diseases: pulmonary effects of ankylosing spondylitis and its impact on functionality and quality of life. Tohoku J Exp Med 212(4):423-430.

Δράση αντισυλληπτικών στην κορυφαία οστική πυκνότητα

Μ. ΚΑΡΑΦΛΟΥ[1,2], Ε. ΚΑΣΣΗ[2], Χ.Π. ΖΑΦΕΙΡΗΣ[2], Ε. ΛΑΜΠΡΙΝΟΥΔΑΚΗ[1]
[1] Ιατρείο Κλιμακτηρίου Εμμηνόπαυσης, «Αρεταίειο Νοσοκομείο»
[2] Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών, «Μεταβολικά Νοσήματα Οστών», Ιατρική Σχολή Αθηνών

Περίληψη

Κορυφαία οστική πυκνότητα είναι η μέγιστη κατά τη διάρκεια της ζωής επιτυγχανόμενη οστική πυκνότητα. Η απόκτηση όσο το δυνατόν υψηλότερης κορυφαίας οστικής πυκνότητας πιθανώς συντελεί σε μικρότερο κίνδυνο καταγμάτων στην ενήλικη ζωή. Η χαμηλή κορυφαία οστική πυκνότητα ως αποτέλεσμα ορμονικής αντισύλληψης μπορεί να έχει απώτερες συνέπειες για τις εφήβους, οι οποίες δεν την έχουν ακόμη επιτύχει. Η χρήση των δισκίων που περιέχουν μόνο προγεσταγόνα, των εμφυτευμάτων και των ενδομήτριων συσκευών απελευθέρωσης προγεσταγόνων συνδέεται με χαμηλά επίπεδα προγεσταγόνων συστηματικά, τα οποία δε φαίνεται να επηρεάζουν την παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες και συνεπώς την οστική πυκνότητα. Αντίθετα, η χρήση ενέσιμης οξικής μεδροξυπρογεστερόνης βραδείας αποδέσμευσης καταστέλλει την παραγωγή οιστραδιόλης από τις ωοθήκες και επιβραδύνει την απόκτηση κορυφαίας οστικής πυκνότητας σε έφηβες και νεαρές γυναίκες. Ωστόσο, το έλλειμα οστικής πυκνότητας φαίνεται να είναι αναστρέψιμο.

Λέξεις κλειδιά: Κορυφαία οστική πυκνότητα, Αντισυλληπτικά, Έφηβες

The effect of contraceptives in peak bone mass

M. KARAFLOU[1,2], E. KASSI[2], C.P. ZAFEIRIS[2], I. LAMBRINOUDAKI[1]
[1] Menopause Clinic, Aretaieion Hospital
[2] Postgraduate Course on Metabolic Bone Disease, Faculty of Medicine, University of Athens, Greece

Summary

Peak bone density is defined as the maximum bone mineral density ever achieved in life. Acquisition of the highest possible peak bone density during adolescence probably contributes to lower risk of fractures in adulthood. Acquisition of lower peak bone mass due to hormonal contraception in adolescents may have long term consequences. Contraceptive regimes containing progestin-only tablets, implants and intrauterine devices are associated with low systemic progestin levels, which do not seem to affect estradiol's production by the ovaries. In contrast, the use of injectable depot medroxyprogesterone acetate suppresses the production of estradiol by the ovaries thus leading to acquisition of lower peak bone mineral density in female adolescents and young women. However, this deficit seems to be reversible.

Keywords: Peak bone mass, Contraceptives, Adolescents

Εισαγωγή

Κορυφαία οστική πυκνότητα είναι η μέγιστη κατά τη διάρκεια της ζωής επιτυγχανόμενη οστική πυκνότητα. Η κορυφαία οστική πυκνότητα καθορίζεται από ποικίλους γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Στην εφηβεία, η οστική παραγωγή υπερέχει της οστικής απορρόφησης οδηγώντας σε αύξηση της οστικής μάζας. Η απόκτηση όσο το δυνατόν υψηλότερης κορυφαίας οστικής πυκνότητας πιθανώς συντελεί σε μικρότερο κίνδυνο καταγμάτων στην ενήλικη ζωή. Οι Harel και συν. [1] το 2007 περιέγραψαν παράγοντες που παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με την οστική πυκνότητα (bone mineral density, BMD) στις έφηβες, όπως τη μαύρη φυλή, τον υψηλό δείκτη μάζας-σώματος και τη γυναικολογική ηλικία. Επιπρόσθετα, αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε ανάμεσα σε προηγούμενη εγκυμοσύνη και οστική πυκνότητα.

Καθώς η ενέσιμη οξική μεδροξυπρογεστερόνη βραδείας αποδέσμευσης (depot medroxyprogesterone acetate, DMPA) και τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά (combined oral contraceptives, COCs) έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την οστική πυκνότητα, αποτελεί αντικείμενο διαμάχης η χρήση

Συγγραφείς	Χρονολογία	Μελετώμενο Προγεσταγόνο	Συμπέρασμα
Cromer et al.	2008	Ενέσιμη οξική μεδροξυπρογεστερόνη	Μείωση οστικής πυκνότητας ισχίου εφήβων γυναικών κατά 5.2% μετά 2 έτη
Scholes et al.	2005	Ενέσιμη οξική μεδροξυπρογεστερόνη	Στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη οστική πυκνότητα εφήβων 14-18 ετών υπό αγωγή σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες
Harel et al.	2010	Ενέσιμη οξική μεδροξυπρογεστερόνη	Μείωση οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ και ισχίου σε 98 έφηβες μετά 240 εβδομάδες. Ωστόσο, μερικώς ή πλήρως αναστρέψιμη απώλεια

Πίν. 1. Πίνακας μελετών σχετικά με τη δράση των αντισυλληπτικών που περιέχουν μόνο προγεσταγόνα στην κορυφαία οστική πυκνότητα.

τους σε έφηβες, δεδομένου ότι στην εφηβεία δεν έχει ακόμη επιτευχθεί η κορυφαία οστική πυκνότητα [2].

Χορήγηση αντισυλληπτικών που περιέχουν μόνο προγεσταγόνα σε εφήβους

Η χρήση των από του στόματος δισκίων που περιέχουν μόνο προγεσταγόνα, των εμφυτευμάτων και των ενδομήτριων συσκευών απελευθέρωσης προγεσταγόνων συνδέεται με χαμηλά επίπεδα προγεσταγόνων συστηματικά, τα οποία δε φαίνεται να επηρεάζουν την παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες και συνεπώς δεν επιδρούν στην οστική πυκνότητα [3]. Οι μελέτες που εντοπίζουν το αντικείμενό τους στη χορήγηση των παραπάνω σκευασμάτων μόνο κατά την εφηβεία είναι ελάχιστες.

Αντίθετα, εκτενής είναι η βιβλιογραφία σχετικά με τη χορήγηση ενέσιμης οξικής μεδροξυπρογεστερόνης σε εφήβους και τις επιπτώσεις της στην ανάπτυξη των οστών. Η ενέσιμη οξική μεδροξυπρογεστερόνη είναι ένα μακράς δράσης αντισυλληπτικό σκεύασμα που περιέχει μόνο προγεσταγόνο, το οποίο χορηγείται ενδομυϊκά κάθε 3 μήνες. Περισσότερες από 9 εκατομμύρια γυναίκες παγκοσμίως λαμβάνουν οξική μεδροξυπρογεστερόνη, ενώ αποτελεί ευρέως χρησιμοποιούμενο αντισυλληπτικό σε εφήβους στο Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ. Στον πρώτο χρόνο χορήγησης οι περισσότερες γυναίκες παρουσιάζουν αμηνόρροια εγείροντας ανησυχία για τις πιθανές επιπτώσεις στον οστικό μεταβολισμό [4]. Μια από τις έρευνες που εστίασαν το ενδιαφέρον τους σε εφήβους, έδειξε μείωση της οστικής πυκνότητας κατά 1.5% στην οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) και κατά 5.2% στην κεφαλή του μηριαίου μετά δύο έτη λήψης ενέσιμης οξικής μεδροξυπρογεστερόνης. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι η BMD ΟΜΣΣ παρουσίασε σημαντική μείωση από τους 0 έως τους 12 μήνες (κατά 1.4%), ενώ μειώθηκε ελάχιστα από τους 12 έως τους 24 μήνες (κατά 0.1%). Ωστόσο, οι υγιείς μάρτυρες παρουσίαζαν αύξηση της οστικής πυκνότητας κατά 6.3% και 3.8% στα αντίστοιχα σημεία στα δύο έτη παρακολούθησης των εφήβων (5). Οι Scholes και συν. [6] έδειξαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη οστική πυκνότητα σε ισχίο και ΟΜΣΣ στις γυναίκες 14-18 ετών που έλαβαν ενέσιμη οξική μεδροξυπρογεστερόνη σε σύγκριση με μάρτυρες της ίδιας ηλικίας. Ωστόσο, η απώλεια BMD ήταν μεγαλύτερη στις έφηβες πρόσφατης έναρξης αγωγής από αυτές που ήταν σε μακροχρόνια αγωγή. Με τις μελέτες αυτές έγινε σαφές ότι η χρήση ενέσιμης οξικής μεδροξυπρογεστερόνης στην εφηβεία οδηγεί σε οστική απώλεια σε μια περίοδο, κατά την οποία έπρεπε να υπερισχύει η οστική παραγωγή προς την επίτευξη κορυφαίας οστικής πυκνότητας.

Η πολυκεντρική μελέτη των Harel και συν. [7] σε 98 έφηβες 12-18 ετών, που έλαβαν ενέσιμη οξική μεδροξυπρογεστερόνη για διάστημα ως 240 εβδομάδων, έδειξε επίσης μείωση της οστικής πυκνότητας κατά 2.7%, 4.1% και 3.9% σε ΟΜΣΣ, ισχίο και κεφαλή μηριαίου, αντίστοιχα. Ωστόσο, η απώλεια αυτή αποδείχθηκε μερικώς ή πλήρως αναστρέψιμη μετά τη διακοπή του αντισυλληπτικού. Μετά 60 εβδομάδες χωρίς αντισύλληψη η μέση BMD ΟΜΣΣ επέστρεψε στην αρχική τιμή, ενώ μετά 240 εβδομάδες αυτή ήταν 4.7% πάνω από την αρχική τιμή. Οι τιμές BMD ισχίου και κεφαλής μηριαίου επανήλθαν πιο αργά στις τιμές προ αντισύλληψης, 240 και 180 εβδομάδες αντίστοιχα, μετά την τελευταία ένεση οξικής μεδροξυπρογεστερόνης (Πίνακας 1).

Χορήγηση συνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων σε έφηβες

Τα συνδυασμένα από του στόματος αντισυλληπτικά δισκία χορηγούνται ευρέως σε εφήβους για τις αντισυλληπτικές και μη ιδιότητες τους. Σε πειραματικό επίπεδο, οι Ελευθεριάδης και συν. [8] έδειξαν ότι η χορήγηση συνδυασμένου αντισυλληπτικού σε σκελετικά ανώριμους θηλυκούς επίμυς επέτρεψε την απόκτηση φυσιολογικής κορυφαίας οστικής μάζας και συνετέλεσε στη βελτίωση της γεωμετρίας του οστού, πιθανώς μέσω αυξημένης αναστολής της οστικής απορρόφησης. Στους ανθρώπους, φαίνεται ότι η δόση του οιστρογόνου που περιέχεται στο αντισυλληπτικό δισκίο, η ηλικία έναρξης αντισυλληπτικής αγωγής και η διάρκεια λήψης είναι καθοριστικοί παράγοντες για την απόκτηση κορυφαίας οστικής πυκνότητας.

Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, παρατηρείται η τάση προς μείωση της δόσης οιστρογόνου στη μικρότερη δυνατή δόση που μπορεί να έχει αντισυλληπτική δράση χωρίς κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Ωστόσο, επειδή τα θρομβοεμβολικά επεισόδια είναι πολύ σπάνια στην εφηβεία, εκφράζεται η ανησυχία κατά πόσο αυτές οι χαμηλές δόσεις οιστρογόνων επαρκούν για την απόκτηση κορυφαίας οστικής πυκνότητας [5], δεδομένου ότι το προγεσταγονικό συνθετικό των συνδυασμένων αντισυλληπτικών οδηγεί επιπρόσθετα όχι μόνο σε αναστολή της ωοθυλακιορρηξίας, αλλά και σε καταστολή της παραγωγής οιστραδιόλης από τις ωοθήκες [9]. Η χορήγηση συνδυασμένων αντισυλληπτικών με δόση αιθυνυλ-οιστραδιόλης 30 mcg οδήγησε σε εφήβους 15-19 ετών δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντική διαφορά BMD σε σύγκριση με τις μάρτυρες [10]. Αντίθετα, οι Cromer και συν. [11] έδειξαν ότι η λήψη από του στόματος αντισυλληπτικού, που περιείχε 20 mcg αιθυνυλ-οιστραδιόλης/100 mcg λεβονοργεστρέλης από εφήβους 12-18 ετών για 12 μήνες, οδήγησε σε αύξηση της οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ και κεφαλής μηριαίου κατά 2.3% και 0.3% αντίστοιχα, η οποία ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη από την αύξηση της οστικής πυκνότητας στις εφήβους που δεν έπαιρναν αντισυλληπτικά.

Οι Hartard και συν. [12] έδειξαν ότι γυναίκες που είχαν λάβει για διάστημα μεγαλύτερο των δύο ετών αντισυλληπτικά με έναρξη εντός τριών ετών από την εμμηναρχή, είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη BMD σε όλα τα σημεία σε σύγκριση με γυναίκες που δεν έλαβαν ποτέ αντισυλληπτικά. Ομοίως, η μελέτη των Pikkarainen και συν. [13] σε δείγμα 122 εφήβων ηλικίας 12-19 ετών έδειξε ότι έφηβες που έλαβαν συνδυασμένα αντισυλληπτικά για διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών παρουσίασαν μικρότερη αύξηση της BMD ΟΜΣΣ και ισχίου από αυτές που έλαβαν αντισυλληπτικά για διάστημα 1-2 ετών και ακόμη μικρότερη αύξηση της BMD σε σύγκριση με αυτές που δεν έλαβαν αντισυλληπτικά.

Συμπεράσματα

Η χαμηλή κορυφαία οστική πυκνότητα ως αποτέλεσμα ορμονικής αντισύλληψης μπορεί να έχει απώτερες συνέπειες για τις εφήβους, οι οποίες δεν την έχουν ακόμη επιτύχει. Η χρήση των δισκίων που περιέχουν μόνο προγεσταγόνα, των εμφυτευμάτων και των ενδομήτριων συσκευών απελευθέρωσης προγεσταγόνων συνδέεται με χαμηλά επίπεδα προγεσταγόνων συστηματικά, τα οποία δε φαίνεται να επηρεάζουν την παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες και συνεπώς την οστική πυκνότητα. Αντίθετα, η χρήση ενέσιμης οξικής μεδροξυπρογεστερόνης βραδείας αποδέσμευσης καταστέλλει την παραγωγή οιστραδιόλης από τις ωοθήκες και επιβραδύνει την απόκτηση κορυφαίας οστικής πυκνότητας σε έφηβες και νεαρές γυναίκες. Ωστόσο, το έλλειμα οστικής πυκνότητας φαίνεται να είναι αναστρέψιμο.

Τόσο η γυναικολογική ηλικία κατά την έναρξη όσο και η δοσολογία του περιεχόμενου οιστρογόνου στα συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία φαίνονται να επηρεάζουν τη σκελετική ανάπτυξη στις εφήβους. Παραμένει αδιευκρίνιστο κατά πόσο τα συνδυασμένα δισκία χαμηλής δόσης (που περιέχουν 20 mcg αιθυνυλ-οιστραδιόλης) προσφέρουν επαρκή οιστρογονικά επίπεδα για την επίτευξη κορυφαίας οστικής πυκνότητας. Επιπλέον μελέτες σχετικά με το βαθμό αναπλήρωσης της επιβράδυνσης της σκελετικής ανάπτυξης μετά τη διακοπή των αντισυλληπτικών είναι αναγκαίες. Επίσης παραμένει αδιευκρίνιστη η ακριβής σχέση ανάμεσα στην επιβράδυνση της σκελετικής ανάπτυξης και τον πραγματικό καταγματικό κίνδυνο στη μετέπειτα ζωή.

Σε κάθε περίπτωση, οι συνέπειες της λήψης αντισυλληπτικών στην εφηβεία οφείλουν να αντισταθμίζονται από τις συνέπειες μιας εγκυμοσύνης σε αυτή την ηλικία. Η ενημέρωση γονέων και εφήβων και η επιλογή της κατάλληλης αγωγής καλό είναι να εξατομικεύονται.

Correspondence
M. Karaflou,
77 Agias Elenis str.,
15772, Zografou
E-mail: mariakaraflou@yahoo.co.uk

Αλληλογραφία
Μ. Καραφλου,
Αγίας Ελένης 77,
ΤΚ 15772, Ζωγράφου
E-mail: mariakaraflou@yahoo.co.uk

Βιβλιογραφία

1. Harel Z, Gold M, Cromer B, et al (2007). Bone mineral density in postmenarchal adolescent girls in the United States: associated biopsychosocial variables and bone turnover markers. J Adolesc Health 40(1):44-53.
2. Pitts SA, Emans SJ (2008). Controversies in contraception. Curr Opin Pediatr 20(4):383-389.
3. Tolaymat LL, Kaunitz AM (2009). Use of hormonal contraception in adolescents: skeletal health issues. Curr Opin Obstet Gynecol 21(5):396-401.
4. Walsh JS, Eastell R, Peel NF (2008). Effects of Depot medroxyprogesterone acetate on bone density and bone metabolism before and after peak bone mass: a case-control study. J Clin Endocrinol Metab 93(4):1317-1323.
5. Cromer BA, Bonny AE, Stager M, et al (2008). Bone mineral density in adolescent females using injectable or oral contraceptives: a 24-month prospective study. Fertil Steril 90(6):2060-2067.
6. Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, et al (2005). Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception. Arch Pediatr Adolesc Med 159(2):139-144.
7. Harel Z, Johnson CC, Gold MA, et al (2010). Recovery of bone mineral density in adolescents following the use of depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injections. Contraception 81(4):281-291.
8. Eleftheriades MI, Lambrinoudaki IV, Christodoulakos GE, et al (2005). Effect of oral contraceptive treatment on bone mass acquisition in skeletally immature young female rats. Contraception 71(5):362-371.
9. Vandever MA, Kuehl TJ, Sulak PJ, et al (2008). Evaluation of pituitary-ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. Contraception 77(3):162-170.
10. Beksinska ME, Kleinschmidt I, Smit JA, et al (2007). Bone mineral density in adolescents using norethisterone enanthate, depot-medroxyprogesterone acetate or combined oral contraceptives for contraception. Contraception 75(6):438-443.
11. Cromer BA, Stager M, Bonny A, et al (2004). Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls. J Adolesc Health 35(6):434-441.
12. Hartard M, Kleinmond C, Wiseman M (2007). Detrimental effect of oral contraceptives on parameters of bone mass and geometry in a cohort of 248 young women. Bone 40(2):444-450.
13. Pikkarainen E, Lehtonen-Veromaa M, Mottonen T (2008). Estrogen-progestin contraceptive use during adolescence prevents bone mass acquisition: a 4-year follow-up study. Contraception 78(3):226-231.

ΟΣΤΟΥΝ (2011) 22 (2): 103-106 Ανασκόπηση

Ψωριασική Αρθρίτιδα και Οστεοκλαστογένεση

Μ. ΔΡΟΓΚΑΡΗΣ[1,2], Σ. ΠΑΥΛΕΡΟΥ[2], Θ. ΑΝΑΓΝΩΣΤΗΣ[1,2], Χ.Π. ΖΑΦΕΙΡΗΣ[1,2], Σ. ΓΑΖΗ[1,2]
[1] Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών, «Μεταβολικά Νοσήματα Οστών», Ιατρική Σχολή Αθηνών
[2] Γενικό Νοσοκομείο Αττικής «Κ.Α.Τ.», Κηφισιά

Περίληψη

Η Ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) είναι ενα συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα, το οποίο, κατα κύριο λόγο, προσβάλει το δέρμα και το μυοσκελετικό σύστημα. Πέραν των αρθρώσεων και των τενόντων και συνδέσμων, η ΨΑ έχει σημαντική αρνητική επίδραση στην οστική υγεία του πάσχοντος. Αυτό γίνεται αντιληπτό τόσο μακροσκοπικά, όσο και σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο. Η καλύτερη αντιμετώπιση της οστικής νόσου σε ασθενείς με ΨΑ είναι ο έλεγχος της ιδίας της ΨΑ.

Λέξεις κλειδιά: Ψωριασική αρθρίτιδα, Οστεοκλαστογένεση, TNF-α, OPG, RANKL, M-CSF, Dkk 1

Psoriatic Arthritis and Osteoclastogenesis

M. DROGARIS[1,2], S. PAVLEROU[2], TH. ANAGNOSTIS[1,2], C.P. ZAFEIRIS[1,2], S. GAZI[1,2]
[1] Postgraduate Course on Metabolic Bone Disease, Faculty of Medicine, University of Athens, Greece
[2] Attica General Hospital "K.A.T.", Kifisia

Summary

Psoriatic arthritis (PsA) is a systemic autoimmune disease that mainly affects the skin and musculoskeletal system. Besides the joints, tendons and ligaments, PsA patients confront problems with their bone health. This can be observed macroscopically, on cellular, as well as on molecular level. The best treatment of bone disease in PsA patients is controlling PsA itself.

Keywords: Psoriatic arthritis, Osteoclastogenesis, TNF-α, OPG, RANKL, M-CSF, Dkk 1

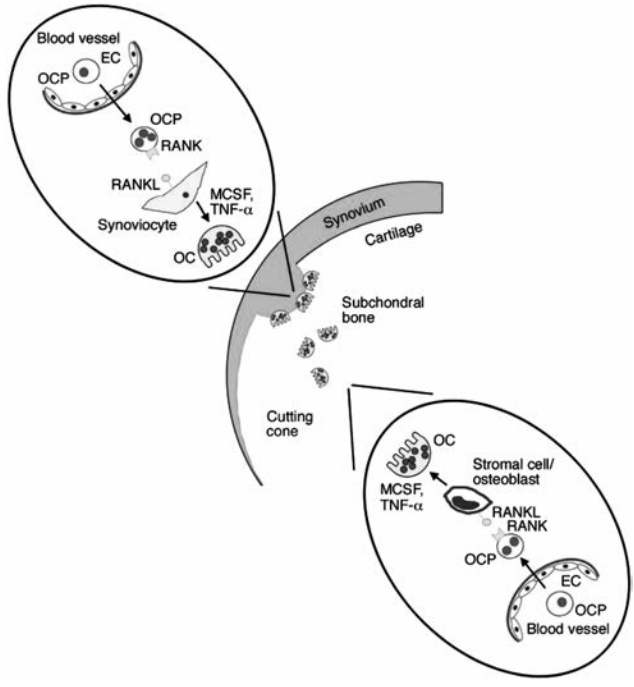
Η Ψωριασική Αρθρίτιδα (ΨΑ) είναι μια φλεγμονώδης αρθρίτιδα που συνδέεται άρρηκτα με την ψωρίαση. Ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια των οροαρνητικών σπονδυλοαρθροπαθειών, μαζί με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, την αντιδραστική αρθρίτιδα, την αρθρίτιδα σχετιζόμενη με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (εντεροπαθητική) και την αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα. Εμφανίζεται σε ποσοστά της τάξεως του 0,1-1,0% στο γενικό πληθυσμό, χωρίς να παρουσιάζει κάποια προτίμηση στο φύλο. Περίπου ένα στα τέσσερα άτομα με εξάνθημα ψωρίασης εμφανίζουν το συστηματικό νόσημα, το οποίο μπορεί να εκδηλωθεί με διάφορες μορφές, που αφορούν στην εντόπιση και την έκταση του: αρθρίτιδα περιφερικών αρθρώσεων, ΨΑ πυρωτικής μορφής, ολιγοαρθριτικός τύπος, αρθρίτιδα με συμμέτοχη της σπονδυλικής στήλης, ΨΑ προσομοιάζουσα Ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Με όποια μορφή και αν εκδηλώνεται η νόσος, η ΨΑ πάντοτε έχει σημαντική αρνητική επίδραση στην οστική υγεία του ασθενούς. Η ΨΑ βλάπτει τα οστά, τόσο σε τοπικό επίπεδο, προκαλώντας οστικές διαβρώσεις και οστεόλυση στις περιφερικές αρθρώσεις, όσο ως γενικευμένη απώλεια οστικής μάζας [1]. Σε κυτταρικό επίπεδο, οι ώριμοι οστεοκλάστες που βλέπουμε στο μικροσκόπιο, τείνουν να είναι μεγαλύτεροι από τους φυσιολογικούς, με περισσότερους πυρήνες, πράγμα που καταδεικνύει υπερδραστηριότητα. Αντίστοιχα, παρατηρούνται βαθύτερα βοθρία απορρόφησης, με συνήθως κωνικό σχήμα. Παράλληλα, βλέπουμε παθολογική δημιουργία νέου οστού (οστεόφυτα στις περιφερικές αρθρώσεις, συνδεσμόφυτα στον αξονικό σκελετό, Εικόνα 1). Τα προαναφερθέντα υποδεικνύουν δυσλειτουργία στην οστική απορρόφηση και παράγωγη.

Πράγματι, αποτελεί κοινή παραδοχή, πως στην ΨΑ παρατηρείται αποσύζευξη οστεοκλαστικής/οστεοβλαστικής δραστηριότητας. Τα νέα δεδομένα της τελευταίας κυρίως δεκαετίας, σε μοριακό επίπεδο, ενοχοποιούν παράγοντες που εμπλέκονται στην αποσύζευξη αυτή, προάγοντας την οστεοκλαστογένεση εις βάρος της παραγωγής νέου υγιούς οστού.

Ένας εκ των μηχανισμών που ευοδώνουν την οστεοκλαστογένεση είναι η εκτροπή από κατάσταση ισορ-

Εικ. 1. Πρόσθια συνδεσμόφυτα σπονδύλων της ΟΜΣΣ, όπως αναδεικνύονται σε απλή πλαγία ακτινογραφία ασθενούς με ΨΑ. *(Co-existance of Psoriatic Spondyloarthropathy and Gout Y Turan et al T J Rheumatology 2009; 159-162).*



Εικ. 2. Σχηματική απεικόνιση των μηχανισμών οστεοκλαστογένεσης και οστικής απορρόφησης και των κυριοτέρων μορίων που εμπλέκονται, στην Ψωριασική αρθρίτιδα. *(Ritchlin CT et al. J Clin Invest 2003;111(6):821-831).*

ροπίας του λόγου RANKL/οστεοπροτεγερίνης (OPG), με αύξηση της τιμής αυτού. Όπως σε όλα τα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, στην ΨΑ έχουμε αύξηση του αριθμού των ενεργοποιημένων κυκλοφορούντων Τ κυττάρων στο περιφερικό αίμα [2]. Τα ενεργοποιημένα Τ κύτταρα εκφράζουν τον RANKL, αυξάνοντας τη συγκέντρωσή του, εις βάρος της OPG. Η παραγωγή RANKL από Τ-κύτταραεξηγεί ικανοποιητικά και την τοπικά αυξημένη οστεοκλαστογένεση σε θέσεις αρθρίτιδας στις διαβρώσεις. Χαρακτηριστικά, η χορήγηση OPG τοπικά, δεν επηρεάζει την ένταση της φλεγμονής, ωστόσο, περιορίζει σημαντικά την οστική απώλεια, καταδεικνύοντας τον βασικό ρόλο του RANKL στην παθογένεια [3].

Μια ικανοποιητική προσέγγιση όσον αφορά στον παθογενετικό μηχανισμό που οδηγεί σε αυξημένη οστεοκλαστογένεση και οστικές διαβρώσεις στα φλεγμονώδη νοσήματα μας παρέχει ο PP Geusensetal, που μελέτησε το λόγο OPG/RANKL σε συνάρτηση με οστικές διαβρώσεις σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή Αρθρίτιδα [7]. Απέδειξε πως ο λόγος OPG/RANKL είναι αισθητά μειωμένος σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό (1,2 με 3,0 αντίστοιχα). Σύμφωνα με τους ίδιους ερευνητές, στους ασθενείς με ΨΑ, οι αυξημένοι σε αριθμό πρόδρομοι οστεοκλάστες μεταβαίνουν στο φλεγμαίνοντα αρθρικό υμένα και στο υποχόνδριο οστούν, όπου εκτίθενται σε μεγάλη συγκέντρωση RANKL, δυσανάλογη ως προς αυτήν της οστεοπροτεγερίνης, με συνέπεια την ωρίμανση και εκτεταμένη δράση τους στον παρακείμενο οστίτη ιστό.

Ένας παράγων που απαντάται σε υψηλές συγκεντρώσεις στην ΨΑ και επιδρά στην οστεοκλαστογένεση, είναι ο Tumor Necrosis Factor α (TNF-α). Είναι γνωστό, πως η συγκέντρωση του TNF-α βρίσκεται αυξημένη στον αρθρικό υμένα αλλά και στον ορό ασθενών με ΨΑ. Επίσης, έχει αποδειχτεί, ότι ο TNF-α έχει την ικανότητα να προάγει την οστεοκλαστογένεση επιδρώντας στην εκτροπή των προδρόμων κυττάρων της αιμοποιητικής σειράς προς την παραγωγή πρόδρομων οστεοκλαστών (osteoclast precursors ή OCP). Σε πειραματικό επίπεδο, οι OCP βρέθηκαν σε σημαντικά μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε μύες γενετικά τροποποιημένους, ώστε να υπερεκφράζουν τον TNF-α, καθώς

και σε φυσιολογικούς μύες, στους οποίους χορηγήθηκε εξωγενώς η ίδια κυτταροκίνη. Επιπροσθέτως, ο αριθμός των OCP επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από χορήγηση anti-TNF-α παράγοντα, και στις δυο περιπτώσεις [4]. Άλλος ένας τρόπος, με τον οποίο ο TNF-α ρυθμίζει την οστεοκλαστογένεση, αποτελεί και η ανάμιξή του στην ομοιόσταση του RANKL. Μελέτες έχουν δείξει ότι σηματοδοτεί την παραγωγή RANKL από στρωματικά κύτταρα, λεμφοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα [5], ενώ δρα συνεργικά με το RANKL στη διαφοροποίηση και ωρίμανση των οστεοκλαστών, οδηγώντας σε μεγαλύτερα και πλέον πολυπύρηνα κύτταρα, με ενισχυμένη λειτουργικότητα.

Η προώθηση της οστεοκλαστογένεσης μέσω του TNF επιτελείται και με την ανάμιξή του στην επίδραση του Macrophage Colony Stimulating Factor (ή M-CSF). Πρόκειται για κυτταροκίνη που παράγεται κατά κύριο λόγο από τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών και ενεργοποιείται μέσω της σύνδεσής του με τον υποδοχέα του c-Fms. Η θετική για την οστεοκλαστογένεση δράση του M-CSF έχει αποδειχτεί σε διάφορες μελέτες, ενώ χαρακτηριστικά παρουσιάζει αυξημένες συγκεντρώσεις στο αίμα ασθενών με χρόνια συστηματικά φλεγμονώδη νοσήματα, όπως η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα και η βαριάς μορφής αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η πτώση των επιπέδων των οιστρογόνων οδηγεί σε μεγαλύτερη παραγωγή M-CSF από τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών. Ο M-CSF παίζει ρόλο στην επιβίωση και μακροβιότητα των πρόδρομων οστεοκλαστών (OCP) και οργανώνει τον κυτταρικό σκελετό των ωρίμων κυττάρων. Η θετική ως προς την οστεοκλαστογένεση δράση του φαίνεται και από πειράματα, κατά τα οποία, σε άτομα με χρόνια φλεγμονώδη αρθρίτιδα, χορηγηθήκαν αντισώματα κατά του υποδοχέα του M-CSF, c-Fms, με αποτέλεσμα τη διακοπή της παθολογικήςοστεοκλαστογένεσης και οστικήςαπορρόφησης [6].

Άλλος ένας παράγοντας που ενδεχομένως να εμπλέκεται στην παθολογική οστεοκλαστική δραστηριότητα σε ασθενείς με ΨΑ είναι και ο Dkk1 (ή Dickkopf related protein 1). Πρόκειται για μια πρωτεΐνη με σημαντική διαμεσολαβητική δράση στην ανάπτυξη του εμβρύου, αφούεπιδρά στη σωματογένεση, στο σχηματισμό των άνω και κάτω άκρων και του οφθαλμού. Στην ενήλικη ζωή, απαντάται σε αυξημένες συγκεντρώσεις κατά το σχηματισμό οστίτηιστού, σε οστικά νοσήματα, σε διάφορες μορφές καρκίνου, στη νόσο Alzheimer κ.ά. Σχετικά με τον οστικό μεταβολισμό, η Dkk1 φαίνεται να αποτελεί μέρος του μονοπατιού σηματοδότησης του Wnt, επιδεικνύοντας ανασταλτική δράση. Αν και η συγκέντρωση του Dkk 1 παρουσιάζεται αυξημένη σε ασθενείς με ΨΑ, δεν έχει αποδειχτεί σαφής επίδρασή της στην παθολογική οστεοκλαστογένεση στη νόσο, ούτε διαφαίνεται κάποιου είδους ποσοτική συσχέτιση των επιπέδων της Dkk 1 και του βαθμού οστεοπόρωσης ή του αριθμού και του μεγέθους των οστικών διαβρώσεων στην ΨΑ [1]. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία μπορείκανείς να διακρίνει ενδείξεις πως η πρωτεΐνη αυτή διαδραματίζει κάποιον ρόλο. Συγκεκριμένα, εμφανίζεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο μυελό και στο περιφερικό αίμα ασθενών που πάσχουν από πολλαπλούν μυέλωμα με οστεολυτικές βλάβες. Πειραματικά, φαίνεται πως η έκθεση των μεσεγχυματικών κυττάρων, που ως γνωστόν συνιστούν πρόδρομα κύτταρα των οστεοβλαστών, σε ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις Dkk 1, οδηγούν σε μειωμένη βιωσιμότητα των κυττάρων αυτών. Πάντως, η πιο ισχυρή ένδειξη πως η Dkk 1 συμβάλλει στην προαγωγή της οστεοκλαστογένεσης, είναι η καταστολή που προκαλεί στην παραγωγή της οστεοπροτεγερίνης [8]. Κατά πάσαν πιθανότητα, στο προσεχές μέλλον να προκύψουν τα δεδομένα εκείνα που θα αποδώσουν στην Dkk 1 το διαφαινόμενο ρόλο της στην οστεοκλαστογένεση στην ΨΑ.

Μια «δευτεροπαθής» επίδραση της ΨΑ στα οστά αποτελεί η οστεοπάθεια από μεθοτρεξάτη, η οποία χαρακτηρίζεται από οστικά άλγη, περιοχική οστεοπόρωση και συχνά παθολογικά κατάγματα των κάτω άκρων. Η μεθοτρεξάτη συνιστά μια συχνήθεραπεία κατά της ΨΑ, είτε ως μονοθεραπεία ή, συνηθέστερα, ως μέρος ενός θεραπευτικούσχήματος σε συνδυασμό με βιολογικόπαράγοντα. Αν και η δοσολογία που χρησιμοποιείται σε ρευματολογικούς ασθενείς κρίνεται χαμηλή σε σχέση με τις δόσεις που λαμβάνουν ασθενεις με κακοήθεια, παρ' όλα αυτά, η χρονιότητα της νόσου, οπότε και της αγωγής, καθιστά πιθανή την εμφάνιση οστεοπάθειας. Πιθανολογείται, ότι η μεθοτρεξάτη μειώνει τη λειτουργικότητα και την επιβίωση των οστεοβλαστών ή αυξάνει την οστική απορρόφηση, μιας και παρατηρείται μεγαλύτερη απέκκριση ασβεστίου στα ούρα και στα κόπρανα, χωρίς όμως να έχει εντοπιστεί ο ακριβής μηχανισμός της παθογένειας [8].

Πολλές φορές, γίνεται χρήση κορτιζόνης συστηματικά για την αντιμετώπιση της αρθρίτιδας, αν και δεν αποτελεί θεραπεία πρώτης εκλογής, λόγω της υποτροπής και επιδείνωσης του ψωριασικού εξανθήματος που μπορεί να

προκύψει, όταν επιχειρήσουμε να διακόψουμε τη χορήγησή της. Τα κορτικοστεροειδή διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των οστεοκλαστών καταστέλλοντας την παραγωγή της οστεοπροτεγερίνης (OPG), ενώ αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό και την λειτουργικότητα των οστεοβλαστών και αυξάνουν την απόπτωσή τους. Επίσης αυξάνουν την απόπτωση των οστεοκυττάρων.

Στους παράγοντες που επηρεάζουν την οστεοκλαστογένεση σε ασθενεις με ΨΑ, σκόπιμο θα ήταν να συμπεριληφθεί και το ψωριασικό εξάνθημα. Οι εκτεταμένες δερματικές βλάβες μειώνουν σημαντικά την επιφάνεια σύνθεσης βιταμίνης D. Από την άλλη πλευρά, παρόμοια συνέπεια έχει και η προσπάθεια του εκάστοτε ασθενούς να καλύψει μια αντιαισθητικη δερματική βλάβη φορώντας μακριά ρούχα, καπέλο κ.λπ.

Η οστεοκλαστογένεση σε ασθενεις με ΨΑ φαίνεται πως είναι παθολογικά αυξημένη, πράγμα που αποδεικνύεται τόσο από τη χαμηλή οστική μάζα των ασθενών αυτών, όσο και από την παρουσία οστικών διαβρώσεων τοπικά, σε σημεία αρθρίτιδας. Μέχρι στιγμής, δεν έχει τεθεί επίσημη ένδειξη χορήγησης προληπτικής αντιοστεοκλαστικής αγωγής, ούτε και τακτικού ελέγχου οστικού μεταβολισμού ή οστικής πυκνότητας στους πάσχοντες από ΨΑ. Η χρήση αντι-TNF βιολογικών παραγόντων για την αρθρίτιδα έχει πολύ καλά αποτελέσματα στην αποκατάσταση της ισορροπίας της οστικής εναλλαγής. Θεωρούμε ότι θα πρέπει να είμαστε πιο σχολαστικοί στην παρακολούθηση της οστικήςυγείας των ασθενών με ΨΑ, ώστε να προλαμβάνουμε την μεγάλη οστική απώλεια που τείνουν να εμφανίσουν τα άτομα αυτά.

Correspondence
Michalis Drogaris,
24 Ipirou str,
PC 153 41, Agia Paraskevi, Greece
E-mail: michalisdrogaris@yahoo.gr

Αλληλογραφία
Μιχάλης Δρογκάρης,
Ηπείρου 24,
ΤΚ 153 41, Αγ. Παρασκευή
E-mail: michalisdrogaris@yahoo.gr

Βιβλιογραφία

1. Dalbeth N, Pool B, Smith T, et al (2010). Circulating mediators of bone remodeling inpsoriatic arthritis: implications for disordered osteoclastogenesis and bone erosion. Arthritis Res Ther 12(4):R164.
2. Vidal NO, Brandstrom H, Jonsson KB, Ohlsson C (1998). Osteoprotegerin mRNA is expressed in primary human osteoblast-like cells: down-regulation by glucocorticoids. J Endocrinol 159(1):191-5.
3. Bezerra MC, Carvalho JF, Prokopowitsch AS, Pereira RM (2005). RANK, RANKL and osteoprotegerin in arthritic bone loss. Braz J Med Biol Res 38(2):161-70.
4. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, et al (2003). Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. J Clin Invest 111(6):821-31.
5. Li P, Schwarz EM, O'Keefe RJ, Ma L, Boyce BF, Xing L (2004). RANK signaling is not required for TNFalpha-mediated increase in CD11(hi) osteoclast precursors but is essential for mature osteoclast formation in TNFalpha-mediated inflammatory arthritis. J Bone Miner Res 19(2):207-13.
6. Kitaura H,Zhou P,Kim HJ, et al (2005). M-CSF mediates TNF-induced inflammatory osteolysis. J Clin Invest 115(12):3418-27.
7. Geusens PP, Landewe RB, Garnero P, et al (2006). The Ratio of Circulating Osteoprotegerin to RANKL in Early Rheumatoid Arthritis Predicts Later Joint Destruction. Arthritis Rheum 54(6):1772-7.
8. Meier L, van Tuyll van Sersooskerken AM, Liberton E, et al (2010). Fractures of the proximal tibia associated with longterm use of methotrexate: 3 case reports and a review of literature. J Rheumatol 37(11):2434-8.

www.19eemmo.gr

19ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

EEMMO

7-9 Οκτωβρίου 2011

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ
DU LAC
ΙΩΑΝΝΙΝΑ

Υπό την αιγίδα του
Υπουργείου Υγείας
και Κοινωνικής
Αλληλεγγύης

Οργάνωση Γραμματεία

PCO-CONVIN S.A.
Κ. Βάρναλη 29, 15233 Χαλάνδρι.
Τηλ.: 210 6833600,Fax: 210 6847700
E-mail: congress@pco-convin.gr
Web site: www.pco-convin.gr

Διοργάνωση
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΜΕΛΕΤΗΣ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ
ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι.
Τηλ./Fax: 210 6128606
E-mail: eemmo@otenet.gr
Web site: www.eemmo.gr

ΟΣΤΟΥΝ

Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι
Τηλ./FAX: 210-6128606
E-mail: eemmo@otenet.gr

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το «ΟΣΤΟΥΝ», επιστημονικό όργανο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών, έχει σκοπό την ενημέρωση και επιμόρφωση των ιατρών πάνω στον τομέα της φυσιολογίας και παθολογίας του μυοσκελετικού συστήματος και ειδικότερα των Μεταβολικών Νοσημάτων των Οστών. Για την πραγμάτωση του σκοπού αυτού το περιοδικό δημοσιεύει:

- Άρθρα του εκδότη.
- Ξένες δημοσιεύσεις. Γράφονται από ξένο, διαπρεπή συγγραφέα κατόπιν συνεννοήσεως με τη συντακτική επιτροπή. Μεταφράζονται με ευθύνη της συντακτικής επιτροπής.
- Ανασκοπήσεις. Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων στις οποίες θα υπογραμμίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις.
- Κλινικές και εργαστηριακές μελέτες.
- Ερευνητικές εργασίες.
- Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις (Case Reports).
- Σεμινάρια, στρογγύλες τράπεζες, συμπόσια.
- Επίκαιρα θέματα. Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα.
- Γράμματα προς τον Εκδότη.

Έκταση άρθρων: Οι ανασκοπήσεις δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 7.500 λέξεις (25 δακτυλογραφημένες σελίδες). Η σύνταξη διατηρεί το δικαίωμα να δημοσιεύει άρθρα ανασκόπησης με μεγαλύτερη έκταση. Οι ερευνητικές εργασίες, καθώς και οι κλινικές και εργαστηριακές μελέτες, δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 3.500 λέξεις. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις και τα επίκαιρα θέματα δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 1.000 λέξεις και τα γράμματα προς τον Εκδότη τις 400 λέξεις.

Σύνταξη των κειμένων: Τα άρθρα πρέπει να είναι δακτυλογραφημένα με διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί, στη μία μόνο όψη, με περιθώρια τουλάχιστον 3.5 εκ. Σε ξεχωριστή σελίδα γράφονται ο τίτλος, η Ελληνική περίληψη με τους όρους ευρετηρίου, η Αγγλική περίληψη, το κείμενο, οι βιβλιογραφικές παραπομπές, οι πίνακες, οι εικόνες και οι λεζάντες των εικόνων. Η αρίθμηση των σελίδων αρχίζει από τη σελίδα με τον τίτλο. Οι αριθμοί αναγράφονται στο άνω δεξιό μέρος κάθε σελίδας.

Σελίδα με τον τίτλο: Περιλαμβάνει: 1) τον τίτλο του άρθρου, 2) το όνομα του (ων) συγγραφέα (ων), 3) το ίδρυμα από το οποίο προέρχεται η εργασία, 4) το όνομα, διεύθυνση και τηλέφωνο του συγγραφέα, 5) ενδεχόμενες πηγές που ενίσχυσαν και βοήθησαν στην πραγματοποίηση της εργασίας.

Ελληνική περίληψη και όροι ευρετηρίου: Η περίληψη πρέπει να είναι ουσιαστική και κατατοπιστική και να μην υπερβαίνει τις 200 λέξεις. Μετά την περίληψη παρατίθενται 3-10 λέξεις (όροι ή μικρές φράσεις) ευρετηριασμού, απαραίτητες για τη σύνταξη των ευρετηρίων του περιοδικού. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης που χρησιμοποιεί το Index Medicus.

Αγγλική περίληψη (Summary): Στην Αγγλική περίληψη πρέπει να περιλαμβάνονται ο τίτλος και τα ονόματα των συγγραφέων. Η περίληψη πρέπει να είναι εκτεταμένη και να αποτελεί πραγματική σύνοψη του κειμένου. Την αγγλική περίληψη συνοδεύουν οι όροι ευρετηριασμού επίσης στα Αγγλικά.

Βιβλιογραφικές παραπομπές: Η βιβλιογραφία και οι βιβλιογραφικές παραπομπές στο κείμενο θα τοποθετούνται με αριθμητική σειρά. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο απαραίτητες βιβλιογραφικές παραπομπές που θα αναφέρονται στο κείμενο. Όταν σε ένα σημείο του κειμένου χρειάζονται πολλές παραπομπές, τότε αναφέρονται με χρονολογική σειρά. Αναγράφονται κατά σειρά τα επώνυμα, τα αρχικά των ονομάτων των συγγραφέων, το έτος δημοσιεύσεως (σε παρένθεση), ο τίτλος της εργασίας, το όνομα του περιοδικού, ο τόμος και η πρώτη σελίδα του άρθρου, με τις συντομεύσεις που αναφέρονται στο Index Medicus π.χ.

Handler NM (1985) Osteoarthritis as a public health problem.
Clin Rheum Dis 11:175

Προκειμένου για βιβλίο θα αναφέρεται το όνομα του συγγραφέα, η χρονολογία εκδόσεως, ο τίτλος, ο εκδοτικός οίκος και η πόλη που εκδόθηκε το βιβλίο π.χ.

Rasmussen H. Bordier PJ (1974). The Physiological and Cellular Basis of Metabolic Bone Disease. Williams and Wilkins. Baltimore.

Καλούνται οι συγγραφείς να ερευνούν την Ελληνική βιβλιογραφία και να αναφέρονται στους Έλληνες συγγραφείς.

Πίνακες: Δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα σε χωριστή σελίδα ο καθένας. Αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς. Πρέπει να συνοδεύονται από περιεκτική, σύντομη λεζάντα, ώστε για την κατανόησή τους να μην είναι απαραίτητη η αναφορά του αναγνώστη στο κείμενο.

Εικόνες (σχήματα, φωτογραφίες): Τα σχήματα (σχεδιαγράμματα) πρέπει να γίνονται σε ριζόχαρτο με σινική μελάνη ή ραπιντογράφο. Το ίδιο ισχύει και για τα στοιχεία που αναφέρονται σε αυτά. Οι φωτογραφίες πρέπει να είναι ασπρόμαυρες, τυπωμένες σε γυαλιστερό χαρτί, στο πίσω μέρος του οποίου να σημειώνεται με απλό μολύβι το όνομα του συγγραφέα και ο αριθμός της εικόνας όπως μπαίνει στο κείμενο. Ένα βέλος δείχνει το πάνω μέρος της φωτογραφίας. Εάν χρησιμοποιηθούν εικόνες ασθενών θα πρέπει τα πρόσωπά τους να μην διακρίνονται, αλλιώς θα πρέπει να υποβληθεί στη Σύνταξη έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για τη δημοσίευση των φωτογραφιών. Εάν μία φωτογραφία έχει δημοσιευθεί αλλού πρέπει να συνοδεύεται από γραπτή άδεια του εκδότη που έχει το copyright αναδημοσίευσης της φωτογραφίας. Στη λεζάντα της φωτογραφίας θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσής της. Οι λεζάντες των σχημάτων και των φωτογραφιών δακτυλογραφούνται με διπλό διάστημα, σε ξεχωριστή σελίδα και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς.

Γλώσσα: Ως γλώσσα του περιοδικού θεωρείται η νεοελληνική και ως σύστημα γραφής το μονοτονικό. Ξένοι όροι πρέπει να αποφεύγονται, ιδίως όταν υπάρχουν αντίστοιχοι Ελληνικοί σε χρήση. Αν ο Ελληνικός όρος θεωρηθεί αδόκιμος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ο ξενικός σε παρένθεση.

Τα άρθρα που υποβάλλονται θα θεωρούνται για δημοσίευση με την προϋπόθεση ότι τα αποτελέσματα ή το ίδιο το κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Ό,τι δημοσιεύεται στο «ΟΣΤΟΥΝ» δεν μπορεί να αναδημοσιευθεί χωρίς τη γραπτή έγκριση του Διευθυντή Σύνταξης.

Τα προς δημοσίευση άρθρα θα πρέπει να στέλνονται σε 3 πλήρη αντίγραφα, με συνοδευτική επιστολή, στη διεύθυνση: «ΟΣΤΟΥΝ», Διευθυντή Σύνταξης, Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: PROTELOS 2 g κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.
2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε φακελλίσκος περιέχει 2 g strontium ranelate. Έκδοχο: Κάθε φακελλίσκος περιέχει επίσης 20 mg ασπαρτάμη (E951). Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.
3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα. Κίτρινα κοκκία.
4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: *4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:* Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες για τη μείωση του κινδύνου σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων ισχίου (βλ. παράγραφο 5.1). *4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:* Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση είναι ένας φακελλίσκος των 2 g μία φορά ημερησίως από το στόμα. Λόγω της φύσης της υπό θεραπείας νόσου, το strontium ranelate προορίζεται για μακροχρόνια χρήση. Η απορρόφηση του strontium ranelate μειώνεται από την πρόσληψη τροφής, γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων, επομένως το PROTELOS πρέπει να χορηγείται μεταξύ των γευμάτων. Λόγω της βραδείας απορρόφησής του, το PROTELOS πρέπει να λαμβάνεται πριν από το βραδυνό ύπνο, κατά προτίμηση τουλάχιστον δύο ώρες μετά από το φαγητό (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2). Οι ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με strontium ranelate πρέπει να λαμβάνουν βιταμίνη D και συμπληρώματα ασβεστίου, εάν η πρόσληψη μέσω της τροφής είναι ανεπαρκής. Πληθυσμός ηλικιωμένων: Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του strontium ranelate έχουν τεκμηριωθεί σε ευρύ φάσμα ηλικιών (έως και 100 ετών τη στιγμή της ένταξης) μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση. Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας σε σχέση με την ηλικία. Νεφρική ανεπάρκεια: Το strontium ranelate δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-70 ml/min) (βλ. παράγραφο 5.2). Ηπατική ανεπάρκεια: Καθώς το strontium ranelate δεν μεταβολίζεται, δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Παιδιατρικός πληθυσμός: Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του PROTELOS σε παιδιά κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Τρόπος χορήγησης: Από του στόματος χρήση. Τα κοκκία στους φακελλίσκους θα πρέπει να λαμβάνονται ως εναιώρημα σε ποτήρι που περιέχει τουλάχιστον 30 ml (περίπου το ένα τρίτο ενός κανονικού ποτηριού) νερού. Παρ' όλο που σε μελέτες κατά τη χρήση έχει δειχθεί ότι το strontium ranelate είναι σταθερό ως εναιώρημα για 24 ώρες μετά τη σύστασή του, το εναιώρημα θα πρέπει να πίνεται αμέσως μετά την παρασκευή του. *4.3 Αντενδείξεις:* Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. *4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:* Χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν στοιχεία για την ασφάλεια των οστών σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια που λαμβάνουν strontium ranelate, το PROTELOS δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min (βλ. παράγραφο 5.2). Σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική, συνιστάται περιοδική αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η εξακολούθηση της θεραπείας με PROTELOS σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση. Φλεβική θρομβοεμβολή: Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η θεραπεία με strontium ranelate συσχετίσθηκε με μία αύξηση στην ετήσια συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής (βλ. παράγραφο 4.8). Το αίτιο αυτού του ευρήματος είναι άγνωστο. Το PROTELOS πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕ, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που είχαν στο παρελθόν ιστορικό ΦΘΕ. Όταν το φάρμακο χορηγείται σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο ή σε ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕ, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στα πιθανά σημεία και συμπτώματα της ΦΘΕ και πρέπει να λαμβάνονται επαρκή προληπτικά μέτρα. Δερματικές αντιδράσεις: Περιστατικά συνδρόμου σοβαρής υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου, συγκεκριμένα, φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), μοιραίων ορισμένες φορές, έχουν αναφερθεί με τη χρήση του PROTELOS (βλ. παράγραφο 4.8). Το σύνδρομο DRESS χαρακτηρίζεται από εξάνθημα, πυρετό, ηωσινοφιλία και συστηματικές επιπτώσεις (π.χ. αδενοπάθεια, ηπατίτιδα, διάμεσος νεφροπάθεια, διάμεσος πνευμονοπάθεια). Ο χρόνος έως την εκδήλωση ήταν συνήθως 3-6 εβδομάδες περίπου και η έκβαση στις περισσότερες περιπτώσεις ευνοϊκή με τη διακοπή του PROTELOS και μετά την έναρξη αγωγής με κορτικοστεροειδή. Η ανάνηψη μπορούσε να είναι βραδεία και έχουν αναφερθεί υποτροπές του συνδρόμου σε κάποιες περιπτώσεις μετά από διακοπή αγωγής με κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να διακόπτουν το PROTELOS άμεσα και μόνιμα όταν εκδηλώνεται εξάνθημα και να αναζητούν ιατρική συμβουλή. Οι ασθενείς που έχουν διακόψει την αγωγή λόγω αντιδράσεων υπερευαισθησίας ή άλλων σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων δεν θα πρέπει να ξαναρχίζουν την αγωγή με PROTELOS. Αλληλεπίδραση με εργαστηριακή εξέταση: Το στρόντιο παρεμβαίνει στις χρωματομετρικές μεθόδους για τον προσδιορισμό των συγκεντρώσεων του ασβεστίου στο αίμα και στα ούρα. Επομένως, στην ιατρική πράξη πρέπει να χρησιμοποιούνται μέθοδοι φασματομετρία ατομικής εκπομπής επαγωγικώς συζευγμένου πλάσματος ή φασματομετρία ατομικής απορρόφησης για να εξασφαλίζεται η ακριβής αξιολόγηση των συγκεντρώσεων ασβεστίου στο αίμα και στα ούρα. Έκδοχο: Το PROTELOS περιέχει πηγή φαινυλαλανίνης, η οποία μπορεί να είναι βλαβερή για άτομα που πάσχουν από φαινυλκετονουρία. *4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:* Η τροφή, το γάλα, τα γαλακτοκομικά παράγωγα και τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του strontium ranelate κατά περίπου 60-70%. Συνεπώς, μεταξύ της χορήγησης του PROTELOS και των προϊόντων αυτών πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα τουλάχιστον δύο ωρών (βλ. παράγραφο 5.2). Δεδομένου ότι τα δισθενή κατιόντα μπορούν να σχηματίσουν σύμπλοκα στο γαστρεντερικό σύστημα με τα αντιβιοτικά που ανήκουν στις τετρακυκλίνες και τις κινολόνες που χορηγούνται από το στόμα, και συνεπώς να μειώσουν την απορρόφησή τους, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση του strontium ranelate με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Ως προληπτικό μέτρο, η θεραπεία με το PROTELOS πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιβιοτικά που ανήκουν στις τετρακυκλίνες ή στις κινολόνες και χορηγούνται από του στόματος. Μία μελέτη κλινικής αλληλεπίδρασης in vivo έδειξε ότι η χορήγηση υδροξειδίων του αργιλίου και του μαγνησίου, είτε δύο ώρες πριν είτε μαζί με το strontium ranelate, προκάλεσε μικρή μείωση στην απορρόφηση του strontium ranelate (μείωση της AUC κατά 20-25%), ενώ η απορρόφηση ήταν σχεδόν ανεπηρέαστη όταν το αντιόξινο χορηγήθηκε δύο ώρες μετά από το strontium ranelate. Συνεπώς, είναι προτιμότερο να χορηγούνται τα αντιόξινα τουλάχιστον δύο ώρες μετά τη λήψη του PROTELOS. Παρόλα αυτά, όταν αυτό το δοσολογικό σχήμα δεν είναι πρακτικό λόγω της συνιστώμενης χορήγησης του PROTELOS πριν από το βραδινό ύπνο, η ταυτόχρονη λήψη παραμένει αποδεκτή. Δεν έχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση με τα συμπληρώματα βιταμίνης D που χορηγούνται από του στόματος. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών δεν έχουν βρεθεί στοιχεία κλινικών αλληλεπιδράσεων ή σχετιζόμενης αύξησης των επιπέδων στροντίου στο αίμα με φαρμακευτικά προϊόντα που αναμένεται συνήθως να συγχορηγούνται με το PROTELOS στον πληθυσμό-στόχο. Αυτά περιλάμβαναν: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος), ανιλίδια (όπως παρακεταμόλη), αποκλειστές Η2 και αναστολείς των αντλιών πρωτονίων, διουρητικά, διγοξίνη και καρδιακές γλυκοσίδες, οργανικά νιτρώδη και άλλα αγγειοδιασταλτικά για καρδιακές παθήσεις, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, β-αποκλειστές, αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστές αγγειοτενσίνης ΙΙ, εκλεκτικούς β-2 αδρενεργικούς αγωνιστές, αντιπηκτικά από το στόμα, αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων, στατίνες, φιμπράτες και παράγωγα βενζοδιαζεπίνης. *4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:* Κύηση: Το PROTELOS προορίζεται για χορήγηση μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση strontium ranelate σε εγκύους. Σε υψηλές δόσεις, μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει αναστρέψιμες επιδράσεις στα οστά εμβρύων αρουραίων και κονίκλων που ακολούθησαν θεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν το PROTELOS χρησιμοποιηθεί εκ παραδρομής κατά τη διάρκεια της κύησης, πρέπει να διακοπεί η λήψη του. Γαλουχία: Φυσικο-χημικά στοιχεία υποδηλώνουν την απέκκριση του strontium ranelate στο ανθρώπινο γάλα. Το PROTELOS δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Γονιμότητα: Δεν έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στη γονιμότητα άρρενων και θήλεων κατά τις μελέτες σε πειραματόζωα. *4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών:* Το strontium ranelate δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. *4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:* Το PROTELOS έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν περίπου 8.000 άτομα. Η μακροχρόνια ασφάλεια έχει αξιολογηθεί σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, που ακολούθησαν θεραπεία για διάστημα έως 60 μήνες με strontium ranelate 2g/ημέρα (n=3.352) ή με εικονικό φάρμακο (n=3.317) σε μελέτες φάσης ΙΙΙ. Η μέση ηλικία κατά την ένταξη ήταν τα 75 έτη και το 23% των ασθενών που εντάχθηκαν ήταν ηλικίας 80 έως 100 ετών. Δεν υπήρχαν διαφορές στη φύση των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των ομάδων αγωγής ανεξαρτήτως εάν οι ασθενείς ήταν ηλικίας κάτω ή άνω των 80 κατά την ένταξη. Οι συνολικές συχνότητες εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με το strontium ranelate δεν διέφεραν από το εικονικό φάρμακο και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία και διάρροια και αναφέρθηκαν γενικά στην αρχή της θεραπείας, χωρίς αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ των ομάδων στη συνέχεια. Η διακοπή της θεραπείας οφειλόταν κυρίως στη ναυτία (1,3% και 2,2% στις ομάδες του εικονικού φαρμάκου και του strontium ranelate αντίστοιχα). Στις μελέτες φάσης ΙΙΙ, η ετήσια συχνότητα εμφάνισης φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) που παρατηρήθηκε για περισσότερα από 5 χρόνια ήταν περίπου 0,7%, με σχετικό κίνδυνο 1,4 (95% CI = [1,0 ; 2,0]) για τις ασθενείς που έλαβαν strontium ranelate σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών και/ή από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του strontium ranelate. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, οριζόμενες ως οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρείται ότι είναι τουλάχιστον πιθανόν να αποδοθούν στη θεραπεία με strontium ranelate σε μελέτες φάσης ΙΙΙ, αναφέρονται στη συνέχεια με βάση την ακόλουθη συνθήκη (συχνότητες σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο): πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100, <1/10), όχι συχνές (>1/1,000, <1/100), σπάνιες (>1/10,000, <1/1,000), πολύ σπάνιες (<1/10,000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία / Οργανικό Σύστημα *Κατηγορία συχνότητας* **Ανεπιθύμητη ενέργεια**	Ποσοστό Ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες **Αγωγή** Strontium ranelate (n=3352)	Εικονικό φάρμακο (n=3317)
Ψυχιατρικές διαταραχές		
Μη γνωστή συχνότητα[a]: Συγχυτική κατάσταση	-	-
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Συχνές: Κεφαλαλγία	3,3%	2,7%
Διαταραχές της συνείδησης	2,6%	2,1%
Απώλεια μνήμης	2,5%	2,0%
Όχι συχνές: Σπασμοί	0,4%	0,1%
Αγγειακές διαταραχές		
Συχνές: Φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ)	2,7%	1,9%
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		
Μη γνωστή συχνότητα[a]: Βρογχική υπερδραστηριότητα	-	-
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
Συχνές: Ναυτία	7,1%	4,6%
Διάρροια	7,0%	5,0%
Χαλαρά κόπρανα	1,0 %	0,2%
Μη γνωστή συχνότητα[a]: Έμετος	-	-
Κοιλιακός Πόνος	-	-
Ερεθισμός του στοματικού βλεννογόνου (στοματίτιδα και/ή εξέλκωση του στόματος)	-	-
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
Μη γνωστή συχνότητα[a]: Αυξημένες τρανσαμινάσες του ορού (σε συνδυασμό με δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας)	-	-
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Συχνές: Δερματίτιδα	2,3%	2,0%
Έκζεμα	1,8%	1,4%
Μη γνωστή συχνότητα[a]: Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, αγγειοοίδημα)	-	-
Περιστατικά συνδρόμου σοβαρής υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση και DRESS (βλ. παράγραφο 4.4)	-	-
Αλωπεκία	-	-
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Μη γνωστή συχνότητα[a]: Μυοσκελετικός πόνος (μυϊκός σπασμός, μυαλγία, πόνος οστών, αρθραλγία & πόνος άκρων)	-	-

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Μη γνωστή συχνότητα[α]:	Περιφερικό οίδημα	-	-
	Πυρεξία (σε συνδυασμό με δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας)	-	-

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές:	Αυξημένη Κρεατινική φωσφοκινάση (CPK) στο αίμα[β]	1,4%	0,6%

[α] Εμπειρία μετά την κυκλοφορία - [β] Μυοσκελετικό κλάσμα > 3 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι τιμές επανήλθαν αυτόματα στο φυσιολογικό χωρίς τροποποίηση της θεραπείας.

4.9 Υπερδοσολογία: Σε κλινική μελέτη που διερεύνησε την επαναλαμβανόμενη χορήγηση 4 g strontium ranelate την ημέρα για 25 ημέρες σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, διαπιστώθηκε καλή ανοχή. Η εφ' άπαξ χορήγηση δόσεων έως 11 g σε υγιείς νεαρούς άρρενες εθελοντές δεν προκάλεσε κάποιο ιδιαίτερο σύμπτωμα. Μετά από επεισόδια υπερδοσολογίας κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών (έως 4 g/ημέρα για μέγιστη διάρκεια 147 ημερών), δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σχετιζόμενες ενέργειες. Η χορήγηση γάλακτος ή αντιόξινων μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της απορρόφησης της δραστικής ουσίας. Σε περίπτωση σημαντικής υπερδοσολογίας, ο έμετος μπορεί να είναι μία επιλογή για την απομάκρυνση της ποσότητας της δραστικής ουσίας που δεν έχει απορροφηθεί.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ: *5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:* Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τη θεραπεία παθήσεων των οστών - Άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την οστική δομή και την πρόσληψη μεταλλικών στοιχείων, κωδικός ATC: M05BX03. Μηχανισμός δράσης: In vitro, το strontium ranelate: - αυξάνει την παραγωγή οστού σε καλλιέργειες οστίτη ιστού, καθώς και την αντιγραφή των πρόδρομων οστεοβλαστών και τη σύνθεση κολλαγόνου σε καλλιέργειες οστικών κυττάρων, - μειώνει την οστική απορρόφηση μειώνοντας τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και τη δραστηριότητα απορρόφησης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μία εκ νέου ισορροπία στη διαδικασία οστικής ανακατασκευής, ευνοώντας την παραγωγή οστού. Η δράση του strontium ranelate μελετήθηκε σε διάφορα μη-κλινικά μοντέλα. Πιο συγκεκριμένα, σε άθικτους αρουραίους, το strontium ranelate αυξάνει την οστική μάζα των δοκιδωτών οστών, τον αριθμό των δοκίδων και το πάχος τους, πράγμα που οδηγεί στη βελτίωση της οστικής αντοχής. Στον οστίτη ιστό πειραματοζώων και ανθρώπων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, το στρόντιο απορροφάται κυρίως στην επιφάνεια κρυστάλλων και ελάχιστα μόνο υποκαθιστά το ασβέστιο στον κρύσταλλο του απατίτη του νεοπαραχθέντος οστού. Το strontium ranelate δεν μεταβάλλει τα χαρακτηριστικά των κρυστάλλων των οστών. Σε βιοψίες οστών της λαγόνιας ακρολοφίας που διενεργήθηκαν έως και μετά από 60 μήνες θεραπείας με strontium ranelate 2 g/ημέρα σε μελέτες φάσης III, δεν διαπιστώθηκαν βλαπτικές επιδράσεις στην ποιότητα των οστών ή στην πρόσληψη μεταλλικών στοιχείων. Οι συνδυασμένες επιδράσεις της κατανομής του στροντίου στα οστά (βλ. παράγραφο 5.2) και της αυξημένης απορρόφησης του στροντίου με ακτίνες Χ σε σύγκριση με το ασβέστιο, οδηγεί σε μία ενίσχυση της οστικής πυκνότητας σε μεταλλικά στοιχεία (BMD) με μέτρηση απορρόφησης ακτίνων Χ διπλού φωτονίου (dual-photon X-ray absorptiometry- DXA). Σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία οι παράγοντες αυτοί ευθύνονται για το 50% περίπου της μετρούμενης μεταβολής στην BMD μετά από 3 χρόνια θεραπείας με PROTELOS 2 g/ημέρα. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν ερμηνεύονται οι μεταβολές της BMD κατά τη διάρκεια της θεραπείας με PROTELOS. Σε μελέτες φάσης III, οι οποίες καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με PROTELOS κατά των καταγμάτων, η μετρούμενη μέση BMD αυξήθηκε από την αρχική τιμή με το PROTELOS κατά περίπου 4% ανά έτος στην οσφυική μοίρα και 2% ανά έτος στον αυχένα του μηριαίου οστού, φτάνοντας στο 13% έως 15% και στο 5% έως 6% αντίστοιχα μετά από 3 χρόνια, ανάλογα με τη μελέτη. Σε μελέτες φάσης III, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, οι βιοχημικοί δείκτες παραγωγής οστού (αλκαλική φωσφατάση των οστών και C-τελικό προπεπτίδιο του προκολλαγόνου τύπου Ι) αυξήθηκαν και οι δείκτες οστικής απορρόφησης (συνδεδεμένα διασταυρούμενα C-τελοπεπτίδια του ορού και N-τελοπεπτίδια των ούρων) μειώθηκαν από τον τρίτο μήνα θεραπείας έως τα 3 έτη. Δευτερευόντως ως προς τις φαρμακολογικές ενέργειες του strontium ranelate, παρατηρήθηκαν ελαφρές μειώσεις των συγκεντρώσεων του ασβεστίου και της παραθυρεοειδικής ορμόνης (PTH) στον ορό, αυξήσεις των συγκεντρώσεων του φωσφόρου στο αίμα και της δραστικότητας της ολικής αλκαλικής φωσφατάσης, χωρίς να παρατηρηθούν κλινικές επιπτώσεις. Κλινική αποτελεσματικότητα: Η οστεοπόρωση ορίζεται ως η κατάσταση όπου η οστική πυκνότητα (BMD) της σπονδυλικής στήλης ή του ισχίου είναι τουλάχιστον 2,5 SD χαμηλότερη από τη μέση τιμή ενός υγιούς νέου πληθυσμού. Με τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση έχει συνδεθεί ένας αριθμός παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων της χαμηλής οστικής μάζας, της χαμηλής οστικής πυκνότητας σε μεταλλικά στοιχεία, της πρόωρης εμμηνόπαυσης, του ιστορικού καπνίσματος και του οικογενειακού ιστορικού οστεοπόρωσης. Η κλινική συνέπεια της οστεοπόρωσης είναι τα κατάγματα. Ο κίνδυνος για κατάγματα αυξάνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός των παραγόντων κινδύνου. Θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης: Το πρόγραμμα μελετών για την αποφυγή καταγμάτων με το PROTELOS αποτελείτο από δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης ΙΙΙ: τη μελέτη SOTI και τη μελέτη TROPOS. Η SOTI περιέλαβε 1.649 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με εγκατεστημένη οστεοπόρωση (χαμηλή οσφυϊκή BMD και προηγούμενο σπονδυλικό κάταγμα) και με μέση ηλικία τα 70 χρόνια. Η TROPOS περιέλαβε 5.091 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (χαμηλή BMD του αυχένα του μηριαίου οστού και προηγούμενο κάταγμα σε περισσότερες από τις μισές συμμετέχουσες) και με μέση ηλικία τα 77 χρόνια. Συγκεντρωτικά, οι μελέτες SOTI και TROPOS περιέλαβαν 1.556 ασθενείς ηλικίας άνω των 80 ετών κατά την ένταξη (23,1% του πληθυσμού των μελετών). Εκτός από τη θεραπεία τους (2 g/ημέρα strontium ranelate ή εικονικό φάρμακο), οι ασθενείς έλαβαν προσαρμοσμένα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D κατά τη διάρκεια και των δύο μελετών. Το PROTELOS μείωσε το σχετικό κίνδυνο για νέα σπονδυλικά κατάγματα κατά 41% μέσα σε 3 χρόνια στη μελέτη SOTI (πίνακας 1). Η επίδραση ήταν σημαντική από το πρώτο έτος. Παρόμοια οφέλη καταδείχθηκαν σε γυναίκες με πολλαπλά κατάγματα κατά την ένταξη. Σε σχέση με τα κλινικά σπονδυλικά κατάγματα (προσδιοριζόμενα ως τα κατάγματα που συνοδεύονται από οσφυαλγία και/ή απώλεια σωματικού ύψους κατά τουλάχιστον 1 cm), ο σχετικός κίνδυνος μειώθηκε κατά 38%. Το PROTELOS επίσης μείωσε τον αριθμό των ασθενών με απώλεια σωματικού ύψους κατά τουλάχιστον 1 cm, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής, όπως έγινε με την ειδική κλίμακα QUALIOST καθώς και με τη βαθμολογία αντίληψης Γενικής Υγείας (General Health perception) της γενικής κλίμακας SF-36, κατέδειξε το όφελος του PROTELOS, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η αποτελεσματικότητα του PROTELOS στη μείωση του κινδύνου για νέα σπονδυλικά κατάγματα επιβεβαιώθηκε με τη μελέτη TROPOS, συμπεριλαμβανομένων οστεοπορωτικών ασθενών χωρίς κατάγματα λόγω ευθραυστότητας κατά την ένταξη. Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 80 ετών κατά την ένταξη, η συγχωνευμένη ανάλυση των μελετών SOTI και TROPOS έδειξε ότι το PROTELOS μείωσε το σχετικό κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων κατά 32% στα 3 χρόνια (συχνότητα εμφάνισης 19,1% με το strontium ranelate συγκριτικά με 26,5% με το εικονικό φάρμακο). Σε μία ανάλυση a-posteriori ασθενών από το σύνολο των μελετών SOTI και TROPOS με αρχική BMD της οσφυϊκής μοίρας και/ή του αυχένα του μηριαίου οστού σε επίπεδα οστεοπενίας και χωρίς προηγούμενο σπονδυλικό κάταγμα αλλά με τουλάχιστον έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου για κάταγμα (N=176), το PROTELOS μείωσε τον κίνδυνο για το πρώτο σπονδυλικό κάταγμα κατά 72% μέσα σε 3 χρόνια (συχνότητα εμφάνισης σπονδυλικού κατάγματος 3,6% με το strontium ranelate σε σύγκριση με 12,0% με το εικονικό φάρμακο). Μία ανάλυση a-posteriori έγινε σε υποομάδα ασθενών από τη μελέτη TROPOS που εμφάνιζαν ιδιαίτερο ιατρικό ενδιαφέρον και υψηλό κίνδυνο καταγμάτων [οριζόμενο ως T-score ≤-3SD για τη BMD του αυχένα του μηριαίου οστού (το εύρος του παρασκευαστή αντιστοιχεί σε -2,4 SD χρησιμοποιώντας NHANES III) και ηλικίας ≥74 ετών (n=1.977, δηλαδή 40% του πληθυσμού της μελέτης TROPOS)]. Στην ομάδα αυτή, για περισσότερα από 3 χρόνια θεραπείας, το PROTELOS μείωσε τον κίνδυνο κατάγματος του ισχίου κατά 36% σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (πίνακας 2).Παιδιατρικός πληθυσμός. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκου απέσυρε την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με PROTELOS σε όλες τις υπο-ομάδες παιδιατρικού πληθυσμού στην οστεοπόρωση (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). *5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:* Το strontium ranelate αποτελείται από 2 άτομα σταθερού στροντίου και 1 μόριο ρανελικού οξέος, με το οργανικό τμήμα να επιτρέπει τον καλύτερο συνδυασμό ως προς το μοριακό βάρος, τη φαρμακοκινητική και την ανοχή του φαρμακευτικού προϊόντος. Η φαρμακοκινητική του στροντίου και του ρανελικού οξέος έχουν αξιολογηθεί σε υγιείς νεαρούς άνδρες και σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καθώς και κατά τη διάρκεια μακροπρόθεσμης έκθεσης σε μετεμμηνοπαυσιακές οστεοπορωτικές γυναίκες συμπεριλαμβανομένων και ηλικιωμένων γυναικών. Λόγω της υψηλής του πολικότητας, η απορρόφηση, η κατανομή και σύνδεση του ρανελικού οξέος με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή. Δεν σημειώνεται συσσώρευση ρανελικού οξέος και δεν υπάρχουν στοιχεία μεταβολισμού σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους. Το απορροφημένο ρανελικό οξύ απομακρύνεται γρήγορα αμετάβλητο μέσω των νεφρών. Απορρόφηση: Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του στροντίου είναι περίπου 25% (εύρος 19-27%) μετά από χορήγηση μίας δόσης 2 g strontium ranelate από τον στόματος. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται 3-5 ώρες μετά από μία μεμονωμένη δόση των 2 g. Σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας. Η λήψη του strontium ranelate μαζί με ασβέστιο ή φαγητό μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του στροντίου κατά 60-70% περίπου, σε σύγκριση με τη λήψη του 3 ώρες μετά από ένα γεύμα. Λόγω της σχετικά βραδείας απορρόφησης του στροντίου, η λήψη φαγητού και ασβεστίου θα πρέπει να αποφεύγεται τόσο πριν όσο και μετά από τη χορήγηση του PROTELOS. Τα συμπληρώματα βιταμίνης D που λαμβάνονται από το στόμα δεν επηρεάζουν την έκθεση στο στρόντιο. Κατανομή: Το στρόντιο έχει όγκο κατανομής περίπου 1 l/kg. Η σύνδεση του στροντίου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι χαμηλή (25%) και το στρόντιο έχει υψηλή συγγένεια με τον οστίτη ιστό. Η μέτρηση της συγκέντρωσης του στροντίου σε βιοψίες οστών της λαγόνιας ακρολοφίας σε ασθενείς που ακολούθησαν θεραπεία με 2 g/ημέρα strontium ranelate για έως και 60 μήνες, καταδεικνύει ότι οι συγκεντρώσεις του στροντίου στα οστά μπορεί να φτάσουν στα μέγιστα σταθερά επίπεδα μετά από περίπου 3 χρόνια θεραπείας. Δεν υπάρχουν στοιχεία σε ασθενείς που να αποδεικνύουν τη φαρμακοκινητική της απομάκρυνσης του στροντίου από οστά που δεν υπόκεινται σε θεραπεία. Μεταβολισμός: Ως δισθενές κατιόν, το στρόντιο δεν μεταβολίζεται. Το strontium ranelate δεν αναστέλλει τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Απομάκρυνση: Η απομάκρυνση του στροντίου είναι χρονο- και δοσο-εξαρτώμενη. Η αποτελεσματική ημιπερίοδος ζωής του στροντίου είναι περίπου 60 ώρες. Η απέκκριση του στροντίου γίνεται μέσω των νεφρών και της γαστρεντερικής οδού. Η κάθαρσή του στο πλάσμα είναι περίπου 12 ml/min (CV 22%) και η νεφρική του κάθαρση περίπου 7 ml/min (CV 28%). Φαρμακοκινητική σε ειδικές κλινικές καταστάσεις: Ηλικιωμένοι: Τα πληθυσμιακά στοιχεία φαρμακοκινητικής δεν έδειξαν να υπάρχει σχέση μεταξύ της ηλικίας και της φαινόμενης κάθαρσης του στροντίου στον πληθυσμό-στόχο. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-70 ml/min), η κάθαρση του στροντίου μειώνεται καθώς ελαττώνεται η κάθαρση κρεατινίνης (περίπου 30% μείωση για το εύρος κάθαρσης κρεατινίνης 30 έως 70 ml/min) και συνεπώς προκαλεί αύξηση στα επίπεδα του στροντίου στο πλάσμα. Σε μελέτες φάσης ΙΙΙ, το 85% των ασθενών παρουσίαζε κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 70 ml/min και 6% λιγότερο από 30 ml/min κατά την ένταξη και η μέση κάθαρση κρεατινίνης ήταν περίπου 50 ml/min. Συνεπώς, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν στοιχεία φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min). Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια: Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά στοιχεία σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Λόγω των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων του στροντίου, δεν αναμένεται κάποια επίδραση. *5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:* Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης. Η χρόνια από του στόματος χορήγηση strontium ranelate σε τρωκτικά, σε υψηλές δόσεις προκάλεσε ανωμαλίες στα οστά και τα δόντια, οι οποίες ήταν κυρίως αυτόματα κατάγματα και καθυστέρηση στην πρόσληψη μεταλλικών στοιχείων. Αυτές οι ενέργειες αναφέρθηκαν για επίπεδα στροντίου 2-3 φορές υψηλότερα από τα κλινικά επίπεδα στροντίου στα οστά μετά από μακροχρόνια χορήγηση και ήταν αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Τοξικολογικές μελέτες ανάπτυξης σε αρουραίους και κονίκλους κατέληξαν σε ανωμαλίες των οστών και των δοντιών (π.χ. κύρτωση σε επιμήκη οστά και κυματοειδή πλευρά) στους απογόνους. Στους αρουραίους, αυτές οι ενέργειες ήταν αναστρέψιμες 8 εβδομάδες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Πίνακας 1: Συχνότητα εμφάνισης ασθενών με σπονδυλικό κάταγμα και μείωση σχετικού κινδύνου

	Εικονικό φάρμακο	PROTELOS	Μείωση Σχετικού Κινδύνου σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (95%CI), p
SOTI	N=723	N=719	
Νέο σπονδυλικό κάταγμα μέσα σε 3 χρόνια	32,8%	20,9%	41% (27-52), p<0,001
Νέο σπονδυλικό κάταγμα μέσα στον 1° χρόνο	11,8%	6,1%	49% (26-64), p<0,001
Νέο κλινικό σπονδυλικό κάταγμα μέσα σε 3 χρόνια	17,4%	11,3%	38% (17-53), p<0,001
TROPOS	N=1823	N=1817	
Νέο σπονδυλικό κάταγμα μέσα σε 3 χρόνια	20,0%	12,5%	39% (27-49), p<0,001

Πίνακας 2: Συχνότητα εμφάνισης ασθενών με κάταγμα του ισχίου και μείωση του σχετικού κινδύνου σε ασθενείς με BMD -2,4 SD (NHANES III) και ηλικίας 74 ετών

	Εικονικό φάρμακο	PROTELOS	Μείωση Σχετικού Κινδύνου σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (95%CI), p
TROPOS	N=995	N=982	
Κάταγμα του ισχίου μέσα σε 3 χρόνια	6,4%	4,3%	36% (0-58), p=0,046

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: *6.1 Κατάλογος εκδόχων:*Ασπαρτάμη (E951), Μαλτοδεξτρίνη, Μαννιτόλη (E421). *6.2 Ασυμβατότητες:* Δεν εφαρμόζεται. *6.3 Διάρκεια ζωής:* - 3 χρόνια. - Μετά την ανασύσταση με νερό, το εναιώρημα είναι σταθερό για 24 ώρες. Παρ' όλα αυτά, συνιστάται το εναιώρημα να πίνεται αμέσως μετά την παρασκευή του (βλ. παράγραφο 4.2). *6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος:* Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό. *6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:* Φακελλίσκοι από χαρτί / πολυαιθυλένιο / αλουμίνιο / πολυαιθυλένιο. Μεγέθη συσκευασίας: Κουτιά που περιέχουν 7, 14, 28, 56, 84 ή 100 φακελλίσκους. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. *6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης:* Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: LES LABORATOIRES SERVIER, 22, rue Garnier 92200 Neuilly-sur-Seine, Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: EU/1/04/288/001, EU/1/04/288/002, EU/1/04/288/003, EU/1/04/288/004, EU/1/04/288/005, EU/1/04/288/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21/09/2004 - Ημερομηνία ανανέωσης: 21/09/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 02/2011. Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.ema.europa.eu. Συσκευασία 28 φακελλίσκων Λ.Τ.: €44.66

Βοηθείστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμπληρώστε την **"ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"**
Αναφέρατε:
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα **Νέα φάρμακα** N
Τις **ΣΟΒΑΡΕΣ** ανεπιθύμητες ενέργειες για τα **Γνωστά φαρμακα**

Calcioral D3

STRONG COMBINATION FOR STRONG BONES

1 δισκίο την ημέρα

Λιγότερες λήψεις φαρμάκου ημερησίως - Καλύτερη συμμόρφωση του ασθενούς.[1]

Συσκευασία των 30 μασώμενων δισκίων - Λ.Τ.: 9,47 €
Τρόπος Διάθεσης: Χορηγείται με Ιατρική Συνταγή

CalD 001-02-2011

www.pitsilidis.gr

1. Claxton A. et al CLIN THERAPEUTICS/VOL 23, NO.8, 2001

Calcioral D3

STRONG COMBINATION FOR STRONG BONES

1000mg ασβέστιο και 800 IU βιταμίνη D3

NYCOMED

NYCOMED HELLAS S.A.
Λ. Κηφισίας 196, Χαλάνδρι, 152 31 Αθήνα,
Τηλ.: 210 67 29 570, Fax: 210 67 29 571
Λ. Καραμανλή 60, 546 42 Θεσ/νίκη,
Τηλ.: 2310 87 04 80, Fax: 2310 87 04 79
www.nycomed.gr

NYCOMED

Δύναμη και ποιότητα ξανά

Preo-002-01-2011

ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ Το Preotact περιέχει παραθορμόνη που παράγεται με χρήση στελέχους Escherichia coli τροποποιημένου με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Το φαρμακευτικό προϊόν διατίθεται σε δίχωρο φυσίγγιο. Ο πρώτος χώρος περιέχει 1,61 mg παραθορμόνης. Κάθε δόση 71,4 μικρολίτρων περιέχει 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης. Κάθε φυσίγγιο περιέχει 14 δόσεις.Ο δεύτερος χώρος περιέχει στείρο διαλύτη για ανασύσταση. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ** Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα. Λευκή έως υπόλευκη κόνις και διαυγής, άχρωμος διαλύτης. **Θεραπευτικές Ενδείξεις.** Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο καταγμάτων. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.** Η συνιστώμενη δόση είναι 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης χορηγούμενα άπαξ ημερησίως ως υποδόρια ένεση στην κοιλιά. **Αντενδείξεις** Το Preotact αντενδείκνυται σε ασθενείς: με υπερευαισθησία στην παραθορμόνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα, που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία του σκελετού, με προϋπάρχουσα υπερασβεστιαιμία και άλλες διαταραχές του μεταβολισμού φωσφόρου- ασβεστίου, με μεταβολικές νόσους των οστών άλλες από την πρωτοπαθή οστεοπόρωση (περιλαμβανομένων του υπερπαραθυρεοειδισμού και της οστικής νόσου του Paget),με ανεξήγητες αυξήσεις του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης, με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία,με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία με το Preotact πρέπει να παρακολουθούνται στους μήνες 1, 3 και 6 για αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό ή/και στα ούρα. Παρακολούθηση πέραν των 6 μηνών δε συνιστάται για ασθενείς των οποίων το ολικό ασβέστιο στον ορό είναι εντός των φυσιολογικών ορίων στους 6 μήνες.Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Preotact παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό. Οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου στον ορό φθάνουν ένα μέγιστο μεταξύ 6 και 8 ωρών μετά τη χορήγηση και φυσιολογικά επανέρχονται στις αρχικές τιμές σε 20 έως 24 ώρες μετά κάθε χορήγηση παραθορμόνης. Επομένως εάν οποιαδήποτε δείγματα αίματος λαμβάνονται από έναν ασθενή για την παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου, αυτό πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 20 ώρες μετά την πιο πρόσφατη ένεση. Αντιμετώπιση του αυξημένου ασβεστίου στον ορό Ασθενείς με επίμονα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στον ορό (πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό επίπεδο) πρέπει να αξιολογούνται για υποκείμενη νόσο (π.χ. υπερπαραθυρεοειδισμό). Εάν δε βρεθεί υποκείμενη κατάσταση, οι εξής διαδικασίες αντιμετώπισης πρέπει να ακολουθούνται: Η χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D πρέπει να διακοπεί.Η συχνότητα χορήγησης του Preotact πρέπει να μεταβληθεί σε 100 μικρογραμμάρια μέρα παρά μέρα. Εάν τα αυξημένα επίπεδα συνεχίζονται, η θεραπεία με το Preotact πρέπει να διακοπεί και η ασθενής να παρακολουθείται μέχρι οι μη φυσιολογικές τιμές να επανέλθουν στο φυσιολογικό. Ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερασβεστιαμία ή/και υπερασβεστιουρία Το Preotact έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπερασβεστιαμία ή/και υπερασβεστιουρία. Σε αυτές τις ασθενείς, η θεραπεία με το Preotact ήταν περισσότερο πιθανό να επιδεινώσει την υποκείμενη υπερασβεστιαμία ή/και υπερασβεστιουρία τους.Το Preotact δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργό ουρολιθίαση. Το Preotact πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργό ή προηγούμενη ουρολιθίαση.Προσοχή απαιτείται σε ασθενείς που λαμβάνουν καρδιακούς γλυκοσίδες. Μελέτες σε αρουραίους δείχνουν αυξημένη επίπτωση οστεοσαρκώματος με μακροχρόνια χορήγηση Preotact. Η εμφάνιση οστεοσαρκώματος παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις που οδηγούσαν σε συστηματικές εκθέσεις ≥ αυτής που είναι 27 φορές υψηλότερη από την παρατηρούμενη σε ανθρώπους με τη δόση των 100 μικρογραμμαρίων. Μέχρι περαιτέρω κλινικά δεδομένα να είναι διαθέσιμα, ο συνιστώμενος χρόνος θεραπείας των 24 μηνών δεν πρέπει να υπερβαίνεται.Το Preotact περιέχει μετακρεσόλη που μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. **Ανεπιθύμητες ενέργειες** Τα πιο κάτω στοιχεία ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται σε δύο μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο που περιλάμβαναν 2642 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση από τις οποίες 1341 έλαβαν παραθορμόνη. Περίπου το 71,4 % των ασθενών που έλαβαν παραθορμόνη ανέφεραν τουλάχιστον μια ανεπιθύμητη ενέργεια.Η υπερασβεστιαμία ή/και η υπερασβεστιουρία αντιπροσωπεύουν τις γνωστές φαρμακοδυναμικές δράσεις της παραθορμόνης στο γαστρεντερικό σωλήνα, στους νεφρούς και στα οστά. Η υπερασβεστιαμία αναφέρθηκε στο 25,3 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Preotact και η υπερασβεστιουρία αναφέρθηκε στο 39,3 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Preotact. Η υπερασβεστιαμία ήταν παροδική και αναφέρθηκε πιο συχνά στους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Ελεγχόταν κατά τη διάρκεια του κλινικού προγράμματος με παρακολούθηση των εργαστηριακών τιμών και τη χρήση προκαθορισμένου αλγορίθμου ελέγχου.Η μόνη άλλη πολύ συχνά αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ναυτία. Το Preotact αυξάνει τις συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στον ορό. Για όλα τα άτομα που έλαβαν 100 μικρογραμμάρια παραθορμόνης, αύξηση του ουρικού οξέος του αίματος αναφέρθηκε για 8 άτομα (0,6 %) και υπερουριχαιμία αναφέρθηκε για 5 άτομα (0,4 %). Αν και ουρική αρθρίτιδα, αρθραλγία και νεφρολιθίαση αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες, δεν έχει πλήρως επιβεβαιωθεί η συσχέτιση με τις αυξήσεις στα επίπεδα ουρικού οξέος εξαιτίας της χορήγησης του Preotact. Αντισώματα στην παραθορμόνη Σε μια μεγάλη κλινική μελέτη φάσης III, αντισώματα στην παραθορμόνη ανιχνεύθηκαν στο 3 % των γυναικών που ελάμβαναν Preotact σε σύγκριση με το 0,2 % των γυναικών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σε αυτές τις γυναίκες με θετικό τίτλο, δεν υπήρξε ένδειξη αντιδράσεων υπερευαισθησίας, αλλεργικών αντιδράσεων, επιδράσεων στην ανταπόκριση της οστικής πυκνότητας ή επιδράσεων στο ασβέστιο του ορού. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde, Δανία.
Λ.Τ. 496,35 €. **Ποσοστό Επιχορήγησης από τους Οργανισμούς Κοινωνικών Ασφαλίσεων 90%**

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ
Χορηγείται με ιατρική συνταγή

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρία.

NYCOMED

NYCOMED HELLAS S.A.
Λ. Κηφισίας 196, Χαλάνδρι, 152 31 Αθήνα
Τηλ.: 210 67 29 570, Fax: 210 67 29 571
Λ. Καραμανλή 60, 546 42 Θεσ/νίκη,
Τηλ.: 2310 87 04 80, Fax: 2310 87 04 79
www.nycomed.gr

Preotact®
ΠΑΡΑΤΗΡΕΙΔΙΟ ΗΜΙΜΟΝΕ (ΗΟΝΑ)

Παράγει οστούν, εμπιστοσύνη και ελπίδα